UNTERSUCHUNG ÜBER DIE NUKLEINSÄURESYNTHESE IN DEN ZELLELEMENTEN VERSCHIEDENER LYMPHOME

Harald Theml

1967

Aus der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
Chefarzt: Prof. Dr. H. Begemann

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE NUKLEINSÄURESYNTHESE IN DEN ZELLELEMENTEN VERSCHIEDENER LYMPHOME

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Harald Theml
aus
Berlin

München
1967

DISSERTATIONSDRUCK -SCHÖN- München 23, Belgradstraße 11

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.H.Begemann

Mitberichterstatter: Prof.Dr.W.Seitz

Dekan: Prof.Dr.M.Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 1967

GLIEDERUNG

Einleitung	Seite	1-3
Material und Methoden	"	4-1o
Lymphknoteninkubation	"	4
Autoradiographie	"	5
Zytologie	"	6
Theorie und Diskussion der Methode	"	1o-14
Ergebnisse		
A Voruntersuchungen	"	15-17
B Kasuistische Darstellung der Ergebnisse	"	18-63
1. Lymphknotenhyperplasien	"	18-32
Zusammenfassung	"	28
2. Lymphogranulomatosen	"	33-44
Zusammenfassung	"	41
3. Lymphadenosen	"	45-52
Zusammenfassung	"	51
4. Retikulosarkome	"	53-58
Zusammenfassung	"	56
5. Großfollikuläres Lymphoblastom	"	59-6o
6. Akute Leukämien	"	61-63
C Vergleich der Lymphome	"	64-68
Abbildungen	"	69-71
Diskussion	"	72-9o
Funktion und Stellung der Zellen des lymphatischen Retikulums	"	72-78
Proliferation und RNS-Synthese in den verschiedenen Lymphomen	"	78-86
Zum Pathomechanismus der untersuchten Lymphome	"	88-9o
Zusammenfassung	"	91-92
Literaturverzeichnis	"	92-1o9

EINLEITUNG

Die Geschwülste der lymphatischen Gewebe sind seit ihrer Beschreibung durch HODKIN im Jahre 1832 (76) Gegenstand eingehender Beobachtungen und Untersuchungen, die mit den jeweiligen Mitteln der Zeit die Reaktion dieses Zellsystems auf pathologische Reize und das Problem seiner Neoplasie studierten. Die Fragestellung änderte und erweiterte sich dabei mit den zunehmenden methodischen Möglichkeiten.

Auf die klinische Beschreibung bösartiger Lymphome durch HODGKIN (76) folgte eine Periode pathologisch-anatomischer Differenzierung, in die z.B. VIRCHOWs Abtrennung der leukämischen Erkrankungen und KUNDRATs Definition des Lymphosarkoms fällt (Übersicht und Literatur bei BEGEMANN (11). Nach mikroskopischen Kriterien konnten PALTAUF (144) und STERNBERG (189) die eigentliche Lymphogranulomatose definieren. Mit dieser mikroskopisch-morphologischen Methode wurde in einer Reihe von Arbeiten die pathologische Einteilung der Lymphknotenschwellungen weitergeführt (6,25,149,54,83,85, 110,111).

Darüberhinaus versuchten andere Autoren in experimentellen Untersuchungen, Potenzen und Eigenschaften der Zellen des Lymphknotens zu klären. So wurden mit der erstmals von LEWIS (121) auf den Lymphknoten angewandten Zellkulturmethodik durch MAXIMOW (126) und RICHTER (160) Funktionen normaler Lymphknotenzellen beschrieben, worauf MANKIN (123) und GRAND (58) eine Klassifizierung erkrankter Lymphgewebe nach ihrem Verhalten in der Zellkultur versuchten. Dies führte aber bei den unsicheren Kriterien dieser Methode wie Fibroblastenbildung, Verflüssigung des Kulturkoagels und Degeneration von Lymphozyten nicht zu eindeutigen Ergebnissen, wie ROTTINO (166) und ACKERMAN (1) betonen. Spezielle Gewebekulturarbeiten über die Lymphogranulomatose (58,79,128), zuletzt von SCHERFT (171), boten verschiedene Lösungen der Frage nach der Herkunft der krankheitsspezifischen Zellen, konnten aber ihre pathologische Bedeutung und Potenz nicht klären.

In Kombination von Tierversuchen mit klinisch-cytologischen Beobachtungen zeigte BEGEMANN (9) Beziehungen zwischen zwei Arten von Lymphknotenschwellungen auf: Durch mehrfache Antigenreizung erzielte er Veränderungen in den regionären Lymphknoten, die denen bei Lymphogranulomatose weitgehend entsprechen. Die Technik des Lymphknoten ausstrichs erlaubte in diesen Untersuchungen eine verfeinerte cytologische Beobachtung etwa der Nukleolarflächen, was einen Schluß von der Morphologie auf den Funktionszustand der Zellen zuließ.
Direkte Einblicke in den Fermentgehalt lymphatischer Gewebe geben Cyto- und Histochemische Untersuchungen bei ACKERMAN (1) und LENNERT (115,117). Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit der Chemie und des Stoffwechsels lymphatischer Zellen bot die Isotopenchemie (75), zunächst aber, etwa am Flüssigkeitsszintigraphen, unter Aufgabe der optisch-morphologischen Kontrolle (2o6).
Erst durch Anwendung der von LONDON (122) entdeckten und von PELC (145) erweiterten Autoradiographie ist eine direkte Zuordnung bestimmter Substanzen zu Zellen und ihren Strukturen möglich, denn hier läßt sich ein isotopenmarkierter Zellbaustein durch punktförmige Schwärzung eines durchsichtigen Filmes direkt in der zugehörigen Zelle nachweisen (66,67). Werden dabei markierte Nukleinsäurebausteine verwandt, so hat man ein Mittel zur exakten Bestimmung der DNS- und RNS-Synthese und damit des Proliferationsverhaltens und der Eiweißsynthese der Zellen(2o4).
Mit dieser Methode wurden aufschlußreiche Befunde über Generationszeiten und Reifungsreihen normaler (16,35,65) und entarteter (16,92,93,94) Zellen des Knochenmarks erhoben und an verschiedenen tierischen (69, 1o6,13o,141) und menschlichen (88,87,129,138,14o,143,2o6) Tumoren die Generationszeiten der Tumorzellen bestimmt. Über lymphatische Gewebe liegen fast nur Ergebnisse aus Tierversuchen vor. SCHOOLEY et al. (179) konnten dabei zeigen, daß kleine Lymphozyten aus großen hervorgehen, EVERETT et al (43) fanden eine Entwicklung der Lymphopoese in der Reihenfolge: Retikulumzelle, großer, mittlerer, kleiner Lymphozyt. RIEKE et al. (162) sahen nur geringe Teilungsaktivität un-

differenzierter Retikulumzellen, hohe dagegen in Plasmoblasten und basophilen "Hemohistioblasten", die sie demnach als Stammzellen der Lymphopoese betrachten. Die RNS- und Proteinsynthese-Studien von MITCHELL (132) zeigten, daß in großen unreifen Zellen die RNS-Synthese die Proteinsynthese überwiegt, während das Synthese-Verhältnis bei reifen Plasmazellen ausgeglichen ist. KORNGUTH et al. (102) berichten von RNS- und Proteinsynthese in kleinen Lymphozyten nach Antigenkontakt.

MILLER und MITCHELL (131) waren 1965 die ersten, die über eine RNS-Stoffwechseluntersuchung an menschlichen Lymphknoten berichteten. Sie fanden in vitro den höchsten Umsatz in unreifen "blast cells" vor Plasmazellen und Lymphozyten. Über Lymphknotenerkrankungen ist nur durch HAMILTON (64,65) bekannt, daß die peripheren Lymphozyten der chronischen Lymphadenose eine verlängerte Lebenszeit haben. Über die DNS-Synthese und damit die Proliferationsdynamik in normalen und erkrankten Lymphknoten liegen keine Befunde vor.

Die vorliegende Untersuchung wendet die autoradiographische Methode als Kombination von Stoffwechseluntersuchung und morphologischer Differenzierung auf menschliche Lymphome verschiedener Genese an. Das Ziel ist eine funktionelle Charakterisierung der Lymphknotenschwellungen durch die Kriterien Proliferationsverhalten und RNS-Synthese.

MATERIAL und METHODE

Lymphknoteninkubation in vitro

Von November 1964 bis November 1965 wurde an 40 Patienten der 1. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing (Chefarzt Prof. Dr. H. Begemann) die chirurgische Exstirpation tastbar vergrößerter zervikaler, axillärer oder inguinaler Lymphknoten aus diagnostischen Gründen vorgenommen. Sie geschah je nach Lagerverhältnissen in lokaler oder Barbiturat-Narkose; die Operationsdauer lag zwischen 10 und 30 Minuten.

Sofort nach Exstirpation wird der Lymphknoten in einer Petrischale, die ein Gemisch aus Ringer-Lösung und Patientenserum enthält, von Kapsel und Fettgewebe freipräpariert, halbiert und gevierteilt. Ein Teil wird für die histologische Diagnostik abgezweigt. Die Konsistenz an der Schnittfläche, nötigenfalls Sofortausstriche, die 5 Minuten mit May-Grünwald gefärbt werden, zeigen an, in welchen Partien zellreiches und möglichst faserarmes Gewebe zu gewinnen ist. Aus verschiedenen geeigneten Regionen werden mit einer feinen Schere Gewebsscheiben von 1 mm^3 Größe geschnitten. Jeweils 10 dieser Bröckel legen wir in 50 ml-Erlenmeyer-Kölbchen ein, die 2ml des vorbereiteten Kulturmediums enthalten. Es besteht aus 7 Teilen TC-Medium nach MORGAN, MORTON und PARKER (135) bei pH 7,3 (TC-Medium 199 Difco Laboratories, Detroit, Mich., USA) und 3 Teilen Patientenserum. Dieses Medium enthält in Tyrode-Lösung, alle essentiellen Aminosäuren, Vitamine, Ribose (0,5 mg/l), Desoxyribose (0,5 mg/l) und die Nucleoside Adenin (10 mg/l), Guanin (0,3 mg/l), Thymin (0,3 mg/l) und Uracil (0,3 mg/l), das Schlüsselsubstanz für die Synthese aller Pyrimidinnucleoside ist (68), so daß alle Materialien zur Nukleinsäuresynthese enthalten sind. Jetzt setzen wir einem Teil der Gläser H^3-Thymidin, einem anderen Teil H^3-Cytidin zu.

H^3-Thymidin vom Radiochemical Centre Amersham, England, bezogen durch Fa. Büchler und Co., Braunschweig, mit dem Molekulargewicht 242, ist enzymatisch in der 6. Position des Pyrimidinringes tritiiert, papierchromatographisch auf 98 % gereinigt und in pyrogenfreiem Wasser gelöst. Unter Berücksichtigung der im Kultur-

medium schon enthaltenen Nukleosidvorläufer erreichte es bei unserer Inkubation eine spezifische Aktivität von 0,8 C/mM. Von der Stammlösung wird mit aqua destillata eine Verdünnung hergestellt, die 10 µC/ml enthält. Davon werden 0,22 ml zu dem 2 ml Kulturmedium eines Erlenmeyer-Kolbens gegeben, so daß eine Konzentration von 1 Mikrocurie pro ml Kulturansatz entsteht.

H^3-Cytidin der gleichen Firma mit dem Molekulargewicht 243 enthält das Tritiumatom in Position 5 und ist durch Dehalogenation von 5-Jodocytidin mit Tritiumgas hergestellt. Effektive spezifische Aktivität in der Inkubation 0,5 C/mM. Radiochemische Reinheit 98 %. Von einer 10 µC/ml enthaltenen Lösung werden ebenfalls 0,22 ml den 2 ml Kulturmedium zur Erreichung einer Konzentration von 1 µC/ml zugesetzt. Von der Zugabe der H^3-Nukleoside ab werden die verschlossenen Kölbchen in einem Wärmeschrank 60 Minuten lang bei 37°C inkubiert. Wir rotieren dabei den Inkubator so, daß regelmäßige Durchmischung der Flüssigkeit in den Gläsern herrscht. Zwischen dem Ende der Lymphknotenexstirpation und dem Beginn der Inkubation lagen nie mehr als 30 Minuten. Nach der 1-stündigen Schüttelinkubation werden die Gewebspartikel in Petrischalen mit Ringer-Lösung zum Abwaschen des radioaktiven Mediums überführt. Dann wird je ein Bröckel auf einem entfetteten Objektträger mit Pinzette oder Injektionsnadel teils locker ausgestrichen, teils ausgetupft. Ein Teil der Bröckel wird bis zur histologischen Verarbeitung in 4 %igem Formalin fixiert. Die luftgetrockneten Ausstriche fixieren wir 15 Minuten lang in Methanol und wässern sie anschließend 8 Stunden unter fließendem Leitungswasser zur Ausspülung ungebundener H^3-Nucleoside.

Autoradiographisches Filmverfahren

Jetzt können die Ausstriche dem Stripping-Film-Verfahren nach FLIEDNER's Modifikation (47) der Angaben bei BOYD (19) PELC (146) und HARBERS (66,67) unterzogen werden: Wir verwenden hierzu "Kodak Autoradiographic Stripping plates AR 10". In einer Dunkelkammer, deren Lichtquelle eine 8 W-Lampe hinter einem roten "Kodak safelight Filter Wratten Series 1" ist, wird mit dem Skalpell der Film auf seiner Glasplatte unter Aussparung eines 1 cm breiten Randes in 12 gleiche Teile zerschnitten. Die so entstehen-

den Einzelfilmchen zieht man mit einer dünnbranchigen Pinzette vorsichtig ab und bringt sie so auf die Wasseroberfläche einer dunklen Schüssel mit aqua destillata, daß die strahlensensible Oberfläche nach unten sieht. Man läßt den jeweils 12 Filmchen einer Platte etwa 5 Minuten Zeit, sich auszubreiten. Dann führen wir die vorher kurz in Chromalaungelatine (5 g Gelatine, 0,5 g Chromalaun ad 1000 aqua dest.) getauchten Präparate unter die schwimmenden Filmchen. Bei vorsichtiger Auftauchbewegung bleiben sie glatt auf dem Präparat liegen, die freien Enden sind auf der Rückseite des Objektträgers umgeschlagen; nach Trocknung im kühlen Luftstrom ist der Film fest an den Objektträger adsorbiert. So können die Ausstrichpräparate in lichtdichten Bakelit-Kästchen mit Blaugel als Exsikkator 14 Tage bei 4°C exponiert werden. Nach dieser Zeit erfolgt die Entwicklung in folgender Reihe: 5 Minuten in Kodak-Entwickler (Kodak Formula D-19b High-Contrast Negative Developer), 30 sec in aqua dest. und 10 Minuten in Fixierlösung (Kodak Acid Fixer Powder) mit anschließender halbstündiger Wässerung unter fließendem Leitungswasser. Jetzt sind die Filme durchsichtig und die darunterliegenden Zellen können durch sie hindurch gefärbt werden. Zuvor durchlaufen die getrockneten Präparate nach einer Angabe FLIEDNER's (47) eine Reihe aus Puffer (pH 5,7 aus Na_2HPO_4 und Zitronensäure) und 95 %igem Alkohol: Puffer/Alkohol 1 : 1; Alkohol; Puffer; Puffer/Alkohol 1 : 1; Alkohol; Puffer; Puffer. Gefärbt wird 45 Minuten lang mit konzentrierter Giemsalösung (10 ml der Stammlösung-Merck auf 100 ml des oben angegebenen Puffers), 5 Minuten differenzieren wir mit dem Puffer nach und trocknen schließlich die fertigen Präparate im kühlen Luftstrom.

Auswertung (Zytologie)

Zunächst werden 1000 Zellen eines Lymphknotens differenziert (Adenogramm nach LENNERT), wobei wir weitgehend nach der zytologischen Einteilung LENNERT's(114) vorgehen. Folgende Zelltypen lassen sich unterscheiden:

Retikulumzellen

Kleine undifferenzierte Retikulumzelle

Von der Größe eines kleinen bis mittleren Lymphozyten, feines zartretikuläres Chromatin, oft zentraler zartblauer Nucleolus, auf den das Chromatin netzartig zuläuft. Blasses Cytoplasma. Diese Zellart ist aber auch nach den Erfahrungen LENNERT's nur selten sicher vom Lymphozyten abzugrenzen.

Große undifferenzierte Retikulumzelle

Meist oval-rundlicher Kern von ca. zweifachem Durchmesser eines kleinen Lymphozyten. Die Chromatinstruktur ist gleichmäßig fein gekörnt-netzig, selten sind zwei bis drei zarte hellblaue Nukleolen wenig prominent abgezeichnet, das Chromatin kann sich um diese ringförmig verdichten. Das nicht immer im Ausstrich erhaltene Plasma ist schwach basophil, selten schwach oxyphil und unregelmäßig begrenzt. Manche Zellen zeigen durch vakuolige oder trümmerartige Einlagerung ihre Funktionsmöglichkeit als Makrophagen an und werden gesondert bewertet; gelegentlich findet die große undifferenzierte Retikulumzelle sich auch zweikernig.

Bei der Epitheloidzelle ist das Chromatinnetz breiter und grobbalkiger, weist farblose Lücken und ein bis zwei kräftiger blaue Nukleolen auf. Die Kernform ist länglich-oval, oft etwas gebogen. In reiferen Formen verdichtet sich das gesamte Kernmaterial grobbalkig.

Mittlere differenzierte Retikulumzelle

Sie entspricht als LENNERT's "mittlere retikuläre Reizzelle" vor allem den Lymphoblasten anderer Autoren. Der Kern von ca. doppeltem Lymphozytendurchmesser ist grobretikulär und enthält einen hellen mittelgroßen Nucleolus. Das Plasma ist recht breit (bis 4 µ) und gering basophil. Dieses Bild gilt nach LENNERT u.U. auch für unreife Histiozyten, die demnach nicht sicher vom Lymphoblasten abzugrenzen sind. Wir sehen jedoch fast durchwegs in dieser Zellgruppe das typische Bild des Lymphoblasten, wie ihn HEILMEYER und BEGEMANN zeigen (74).

Große differenzierte Retikulumzelle

Eine Zelle mit meist etwas größerem Kern als die große undifferenzierte Retikulumzelle von 3 - 4 Lymphozytendurchmessern; das Chromatin ist gröber retikulär, oft schollig und strähnig. Es weist mehrere, gelegentlich stark vergrößerte Nukleolen und unregelmäßige Chromatinverdichtungen auf. Die Kernform ist sehr variabel, im Grundtyp längs-oval mit oft eckigen und unregelmäßigen Konturen. Der sehr schwach basophile Plasmasaum ist unregelmäßig breit und undeutlich begrenzt, er enthält u.U. Vakuolen. Diese Charakteristika entsprechen denen von LENNERT's großer "retikulärer Reizzelle", die als Zwischenstufe zwischen Retikulumzelle und basophiler Stammzelle aufgefaßt wird und MOESCHLIN's Monoblasten einschließen soll. Hellere Typen der Hodgkinzelle sind von ihr am sichersten durch die abnorm großen Nukleolen unterschieden, jedoch ist die Abgrenzung gelegentlich problematisch, worauf bei der Besprechung der einzelnen Fälle noch einzugehen ist. Histiozyten zeigen in der Regel keine Nukleolen und sind von dichterer Kernstruktur und hellerem Plasma.

Der Histiozyt wird von LENNERT zu den mittleren Retikulumzellen gerechnet, zeigt aber in der ausgereiften Form, die allein deutlich definierbar ist, eine dichte homogene oder auch grobschollig-strähnige Struktur (Ackerfurchenstruktur) des zwei bis drei lymphozytendurchmessergroßen Kerns, der sehr wandelbare längs-ovale, meist eckige und trapezförmige Konturen zeigt und keine Nukleolen erkennen läßt. Das Plasma ist auffallend hell und kaum mit basischen Farbstoffen anfärbbar.

Basophile Stammzellen

Lymphatische Retikulumzelle

Sie ist die markanteste Zelle des Lymphknotens. Bei drei- bis fünffachem Lymphozytendurchmesser ist der ovale Kern so fein retikulär, daß er gelegentlich homogen dunkel erscheint; daraus heben sich meist mehrere blaue Nukleolen von oft auf-

fälliger Größe ab. Hat der Kern zudem noch riesenhafte Ausmaße, so ist oft eine Abgrenzung von Hodgkinzellen schwer. Das basophile Plasma liegt als breites, oft welliges Band um den meist zentral liegenden Kern und enthält meist einige Vakuolen.

Von dieser großen basophilen Zelle trennt GRUNDMANN (6o,61) den "Germinoblasten" ab und bezeichnet damit eine runde Zelle mit ähnlichen, meist etwas kleineren Ausmaßen wie die lymphatische Retikulumzelle, verwaschenerer Chromatinstruktur, hellen Nukleolen und sehr schmalem dunkelblauen Zytoplasmasaum, die wir als basophile Rundzelle differenzieren.

Von der lymphatischen Retikulumzelle schwer abzugrenzen sind die sogenannten Proplasmoblasten. Wir bezeichnen als solche nur Zellen, die bei zwei- bis dreifachem Lymphozytendurchmesser und tiefer Plasmabasophilie eine exzentrische Lage des Kerns im weiten Plasmabeet, perinukleäre Aufhellung und Vakuolisierung und möglichst auch charakteristische punktförmige Chromatinverdichtungsmuster zeigen. Der Übergang zu den etwas kleineren Plasmoblasten scheint fließend, weshalb wir alle großen unreifen plasmazellulären Elemente als Plasmoblasten zusammenfassen.

Neben großen bis mittleren und kleinen Lymphozyten zählen wir ferner im Adenogramm Granulozyten, Gewebsbasophile und von Fall zu Fall die spezifischen Zellen der Lymphogranulomatose, des Retikulosarkoms, der Paramyeloblastenleukose und des Großfollikulären Lymphoblastoms aus, die dort zu besprechen sind.

Anschließend bestimmen wir von je 100 Zellen eines Zelltyps den Anteil der "Markierung", d.h. Schwärzung von Silberkörnern des Strippingfilmes zeigt = Markierungsindex. Die Stärke der Markierung = Markierungsintensität wird durch Auszählung der Kornzahlen pro Zelle festgehalten. Als markiert gelten Zellen, sobald sie pro $/u^2$ die doppelte Kornzahl wie die Hintergrundsmarkierung tragen; dieser geringe unvermeidbare Nulleffekt wird bei der Kornauszählung abgezogen (12o).

Von den exstirpierten 40 Lymphknoten wurden 11 nicht inkubiert, weil sie induriert und zellarm waren. Vier zellreiche Lymphknoten (3 Fälle von Lymphogranulomatose, 1 Fall mit Melanosarkom-Metastase) wurden in der üblichen Weise verarbeitet, zeigten jedoch bei der autoradiographischen Auswertung keine Markierung.

Nach Voruntersuchungen an Ratten kamen 25 menschliche Lymphknoten mit folgender histologischer und zytologischer Diagnose zur Auswertung:

8 Fälle von Lymphknotenhyperplasie
6 Fälle von Lymphogranulomatose
1 Fall von Großfollikulärem Lymphoblastom (Brill-Symmers)
2 Fälle von unreifzelliger Lymphadenose
3 Fälle von reifzelliger Lymphadenose
3 Fälle von Retikulosarkom
2 Fälle von akuter Leukose

THEORIE und DISKUSSION der METHODE

Untersuchungen an in-vitro inkubiertem Gewebe setzen Vitalität der Zellen und optimale Diffusion der Medien und isotopenhaltigen Nukleoside voraus. Um den Gewebsverband zu erhalten wählten wir die von GRAND und HOSTER und JOHNSON vorgeschlagene Methode der 1 mm^3-Partikel (p9,79,88). Autoradiographisch-histologische Untersuchungen zeigten, daß dabei die Markierung mit radioaktiven Substanzen in der ca. 100 µ breiten Randzone, aus der die Zellen unserer Ausstriche stammen, relativ konstant ist (138), also ausreichende Diffusion besteht. Schwankungen und ein Absinken der Synthesefähigkeit mit abnehmendem O_2 Gehalt im Gewebe (WARBURG zit. bei(88)) wird durch die Auswertung mehrerer Ausstriche aus verschiedenen Regionen statistisch ausgeglichen. Das Kulturmedium nach MORGAN, MORTON und PARKER (135) erfüllt mit dem Serumzusatz alle Bedingungen für Lymphknotenkulturen nach den Vorstellungen TROWELL's (197) und enthält die nötigen Basen zur vollständigen Nukleinsäuresynthese. Die Inkubation von einstündiger Dauer vermeidet später eintretenden Abfall der Synthesefähigkeit und gibt dabei nach vielen Untersuchungen ein repräsen-

tatives Bild von der Aktivität der Zellen (193,118,14o). Unsere Voruntersuchungen (s.Seite 15) bestätigen die Tauglichkeit unserer Inkubationsbedingungen und die Vergleichbarkeit der gewonnenen Werte mit den Verhältnissen in vivo.

Thymidin, das durch Bindung an beta-Desoxyribose gebildete Nukleosid der Base Thymin, von uns in Tritium haltiger Form der Inkubation zugesetzt, ist erwiesenermaßen spezifischer Baustein der Desoxyribonukleinsäure (DNS) und wurde nie in einer anderen Fraktion nachgewiesen (5o,69,143,151,192). Die DNS ihrerseits findet sich nur im Kern von Zellen, und zwar in den Chromosomen, Befunde über Plasma-DNS (136) fanden in keiner autoradiographischen Untersuchung Bestätigung. Dies chromosomale Stammolekül zeichnet sich als einziger Zellbaustein durch völlige metabolische Stabilität aus (81,82,151,159), höchstens von einem Austausch endständiger Nukleoside wird einmal berichtet (68). In normalen diploiden Zellen ist die DNS-Menge konstant (29,1oo,163,68); Neusynthese von DNS findet nur zur Selbstreduplikation nach den Gesetzen der Basenpaarung vor einer Zellteilung statt (63,68,192,35), ist also streng an eine Phase im Zellzyklus gebunden: Eine Zelle, die eben aus einer Mitose hervorging, tritt in die wechselnd lange "postmitotische Ruhephase" G_1 (8o,63) ein, während der sie keine DNS synthetisiert; die Länge dieser Phase bestimmt die Lebensdauer einer Zelle (184), denn sobald sie anschließend mit DNS-Synthese beginnt, d.h. in die sog. Synthese = "S"-Phase eintritt, läuft sie direkt auf eine Mitose zu. Die S-Phase hat für alle normalen Säugerzellen (184,1oo,148) und auch für Tumorzellen (87,93,13o,141,143) eine konstante Dauer von 6 - 8 Stunden. Dabei ist die Syntheserate gleichmäßig, d.h. von Anfang bis zum Ende von S wird in der Zeiteinheit gleich viel Thymidin eingebaut (148). Nach S dient die 40 - 60 Minuten, bei manchen Tumoren (39,138) vielleicht etwas länger dauernde "praemitotische Ruhephase" G_2 der Mitosevorbereitung. Bei der von uns gewählten Inkubationsdauer von 1 Stunde befinden sich also alle markierten Zellen in S oder G_2, da sie in dieser Zeit nicht aus S durch G_2 und Mitose schon wieder in G_1 sein können.

Phase	G_1	S	G_2	M
Dauer in Stunden	1 bis x	6 - 8	$\frac{1}{2}$	1

Da nun auf jede DNS-Synthese direkt eine Zellteilung folgt, gibt der Anteil von Zellen, die durch den Nachweis von Thymidineinbau in S angetroffen werden, ein direktes Maß für die Teilungshäufigkeit und somit Proliferationsintensität einer Zellpopulation, wie auch QUASTLER zeigt (153). Je höher der Prozentsatz von Zellen in S ist, desto kürzer ist ihre Generationsdauer. Dieses Verhältnis findet Ausdruck in der Formel JOHNSON's (87,88).

$$t_g = \frac{t_s \times 100}{I_l} \quad ; \quad \text{d.h.: Generationszeit} = \frac{\text{DNS-Synthesezeit} \times 100}{\text{Markierungsindex}}$$

Den entscheidenden Aussagewert hat also in unserer Untersuchung der Markierungsindex der verschiedenen Zelltypen. Für die Intensität gilt, daß bei konstanter DNS-Menge im diploiden Kern eines Zelltyps und gleicher Syntheserate und -zeit (s. oben) alle Zellen in der Inkubationszeit gleich viel DNS einbauen. Die Kornzahlen lassen also eine nur mathematische Streuung innerhalb einer Gauss'schen Verteilungskurve erwarten; durch inkonstante sterische Zellverhältnisse wird sie allerdings meist zu einer asymmetrisch binomischen Verteilung hin verzerrt (99,34). Eine Streuung über diesen eingipfligen Verlauf hinaus wird erwartungsgemäß nur bei polyploiden Zellen gefunden (99,163,139).

Nach den Angaben GREULICH's (59) erhöht die Verabfolgung von Thymidin die Zahl von Mitosen um 5 %, was nach FRIEDKIN (51) mit der Durchbrechung einer Schranke physiologischen Thymidinmangels zu erklären ist. Dieser Beobachtung müßte bei Lebenszeitberechnungen Aufmerksamkeit geschenkt werden, sie kann aber bei der von uns vorgenommenen relativen Bewertung der Zellaktivität vernachlässigt werden.

Cytidin, an Ribose gebundenes Cytosin, ist weniger spezifisch als Thymidin, findet sich aber nach einer Stunde nur zu 5 % in DNS, zu 95 % dafür in Ribonukleinsäure (RNS) (44), als deren spezieller Baustein sie also in unserer Versuchsanordnung wie auch anderorts (44,137) gelten kann. Hier ist sie nach Guanosin die zweithäufigste Base (68). Ort der RNS-Synthese ist die DNS-Matrize der Chromosomen (29,68,71), wo sie kontinuierlich, nur während der S-Phase etwas reduziert (151), bis in die späte Prophase einer

Mitose stattfindet und von da nur bis zur Telophase sistiert. Ihre Neubildungsrate ist bei einer Halbwertzeit von 2 Stunden, wie sie HARRIS fand (71), sehr hoch. Eine besondere Rolle spielt der Nukleolus trotz geringer Eigensynthese (45) wohl als Sammelort für die Weiterleitung ins Plasma (44,137), das keine oder nur minimale RNS-Synthese hat (68), dafür aber nach und nach die gesamte RNS des Kerns aufnimmt (44,130,137,151). Sie liegt hier in drei Fraktionen vor, die alle der Eiweißsynthese dienen: von "m-RNS" (= messenger = Matrizen-RNS) wird eine an der DNS in Basenpaarung abgegriffene Sequenz ins Plasma übertragen; sie schlägt sich an den Ribosomen, die aus hochmolekularer "r-RNS" bestehen, nieder und lösliche "s"- (soluble = Transfer-) RNS bringt Aminosäuren heran, die jetzt an m-RNS zum Peptid verknüpft werden; drei Basen bestimmen hierbei den Ort einer Aminosäure (68, 3o). Der Einbau von Cytidin gibt also in unseren Versuchen auf Grund dieser Eiweiß-RNS-Abhängigkeit ein Maß für die Proteinsyntheseleistung der Zellen.

Seit HUGHES (82) findet als Isotop in Nukleosiden vor allem Tritium Verwendung, dessen Sitz im Pyrimidinring sehr stabil ist (1o3). Der autoradiographische Effekt beruht auf dem täglichen Zerfall zu 0,016 % unter Abgabe eines Beta-Teilchens, das reduzierend auf die Silberkörner des Stripping-Filmes wirkt. Die besonders weiche Beta-Strahlung des Tritiums erreicht eine optimale Auflösung von 0,2 µ (67,1o3,164), hat dabei aber nur eine mittlere Reichweite von 1,5 µ, so daß ausgestrichene Zellen den günstigsten Abstand zum darüberliegenden Film haben und das am Nukleosid aufgenommene Tritium ohne Streuung und Unschärfe eine Reduktion der Granula direkt über den Zellkernen erreicht. Die Probleme die durch die verschiedenen Schichten bei der Autoradiographie von histologischen Schnitten entstehen (164,12o), werden so in der cytologischen Ausstrich-Autoradiographie vermieden. Eine direkte Berechnung der Anzahl aufgenommener Moleküle aus der Menge von Körnern über einer Zelle ist vor allem wegen der komplizierten sterischen Verhältnisse schwierig und wurde nicht unwidersprochen von LAJTHA versucht (1o3), ihre Proportionalität aber steht fest.

Die oben (s.Seite 5) angegebene spezifische Aktivität der H_3-Nukleoside ist dem Anteil tritiierter Moleküle in einem Mol der Substanz proportional; je höher sie ist, desto höher ist die Kon-

zentration der Strahler und die zu erwartende Kornzahl. Dafür ergibt sich nach den Arbeiten RUBINI's keine lineare Funktion, sondern eine Parabel mit steilem Abfall der Kornzahlen in niedrigen Aktivitätsbereichen (169). Nach dieser Kurve glichen wir bei der Gegenüberstellung die Cytidin-Kornzahlen an die Thymidinwerte an.
Die Dosierung von 1 Mikrocurie pro ml Kulturansatz (4o, 44) hat sich auch bei uns als günstig erwiesen. Nach 6o Stunden hat diese Menge nur den Effekt von 2r/Tag (86) und bewirkt nach 6 Stunden erst leichte Hemmung der Koloniebildung in Zellkulturen (4o). Also haben wir bei unserer einstündigen Inkubation mit keiner Beeinträchtigung der DNS-und RNS-Synthese zu rechnen.

A VORUNTERSUCHUNGEN

In Voruntersuchungen zur Vergleichbarkeit der Verhältnisse in vivo mit unseren Bedingungen in vitro, bekamen jeweils zwei Sprague-Dawley-Ratten 1 /uC H^3-Thymidin bzw. H^3-Cytidin/g Körpergewicht in Äthernarkose intraperitoneal injeziert. Parallel wurden Partikel aus zervikalen Lymphknoten getöteter Schwestertiere mit 1 /uC H^3-Thymidin bzw. Cytidin/ml nach oben geschildertem Verfahren in vitro inkubiert. Nach 60 Minuten, d.h. zu einem Zeitpunkt, an dem H^3-Thymidin entweder in die Zellkerne eingebaut oder katabolisiert ist (178,179,204,99), wurden die vivo-markierten Tiere durch Entbluten getötet und Ausstriche der submandibulären und mesenterialen Lymphknoten angefertigt; ebenso strichen wir nach 60 Minuten die inkubierten Lymphknoten aus. Die Autoradiographie und Auswertung erfolgte wie oben geschildert. Dabei ergaben sich folgende Werte:

Tabelle I

Vergleichsuntersuchungen an Ratten in vivo und in vitro.

H^3-Thymidin

	gr Lympho	ly Retikulumz	baso Rundz	Plasmoblast
Tier 1 vivo %	10	55	40	52
KZ	25	60	65	40
Tier 2 vitro %	8	50	45	50
KZ	20	55	45	30
Tier 3 vivo %	12	50	42	55
KZ	20	40	45	20
Tier 4 vitro %	6	45	40	50
KZ	12	30	30	15

Tabelle II H^3-Cytidin

	gr Lympho	ly Retikulumz	baso Rundz	Plasmoblast
Tier 5 vivo %	20	60	40	63
KZ	18	31	15	40
Tier 6 vitro %	18	58	40	57
KZ	15	35	10	45
Tier 7 vivo %	22	67	42	60
KZ	10	30	20	35
Tier 8 vitro %	20	60	50	62
KZ	30	28	17	28

Zeichenerklärung: % = % markierter Zellen
KZ = mittlere Kornzahl

Demnach sind bei der Thymidinmarkierung Unterschiede im Markierungsindex, dem ja der entscheidende Aussagewert zukommt, zwischen in vitro und vivo innerhalb eines Zelltyps minimal; sie liegen stets unter 10 %. Dagegen scheint die Kornzahl schon innerhalb der vivo- bzw. vitro-Gruppen zu schwanken, was nach den Beobachtungen Wolbergs (206) auf schwankende Aktivität der Zellen und nicht auf experimentelle Bedingungen zurückzuführen ist. In der Kornzahl gibt es auch größere Unterschiede zwischen in vivo- und vitro markierten Zellen, wobei die Intensität in vitro beim Thymidin stets etwas niedriger liegt. Berücksichtigen wir aber, daß in vivo H^3-Thymidin mit einer spezifischen Aktivität von 5 C/mM und in vitro bei uns mit einer von 0,8 C/mM vorliegt, so ist auch nach Rubini (169) hier eine um ca. 25 % niedrigere Kornzahl zu erwarten. Analog variieren in der Cytidin-Markierung Prozentsätze und Kornzahlen in vivo und in vitro nur sehr gering.

Die Adenogramme der Ratten zeigten in allen Fällen ähnliche Werte folgender Zusammensetzung (Werte in Promill):

Kl undiff 27 / gr undiff 20 / epith 1 / mi diff 5 / histio 5 / gr diff 17 / ly Retz 23 / baso Rundz 32 / Plasmobl 5 / Plasmaz 14 / gr Lymph 60 / kl Lymph 758 / Baso 2 /

Erklärungen der Abkürzungen:

kl undiff = kleine undifferenzierte Retikulumzelle
gr undiff = große undifferenzierte Retikulumzelle
epith = Epitheloidzelle
mi diff = mittlere differenzierte Retikulumzelle (Lymphoblast)
histio = Histiozyt
gr diff = große differenzierte Retikulumzelle
ly Retz = lymphatische Retikulumzelle
b Rundz = basophile Rundzelle
Plasmobl = Plasmoblast
Plasmaz = Plasmazelle
gr Lymph = großer Lymphozyt
kl Lymph = kleiner Lymphozyt
py Lymph = pyknotischer Lymphozyt
Baso = Gewebsbasophiler

So können wir die gewonnenen autoradiographischen Werte als Werte des normalen unpathologischen Rattenlymphknotens betrachten, bei dem demnach Thymidin- und Cytidineinbau prozentual in der Reihenfolge großer Lymphozyt, basophile Rundzelle, lymphatische Retikulumzelle oder Plasmoblast ansteigen. Werte in fast kongruenten Größenordnungen zeigten von uns inkubierte Lymphknoten von Schwein und Rind, das Gefälle wurde auch hier von der lymphatischen Retikulumzelle mit 50 - 60 % Markierung und durchschnittliche 80 Korn angeführt.

Die methodische Frage unserer Voruntersuchung, ob in vitro markiertes Gewebe sich wie in vivo markiertes verhalte, ist nach obigen Ergebnissen zu bejahen (siehe Tabelle I). Unsere Kulturbedingungen stellen also ein taugliches Modell für die Verhältnisse in vivo dar.

B KASUISTIK

1. Lymphknotenhyperplasien

Fall 1

Ein 44-jähriger Arbeiter wurde eingewiesen, weil er seit etwa 1 Monat das Anschwellen eines Knotens in der linken Axilla störend bemerkt. Er gibt an, früher nie krank gewesen zu sein.
Bei dem kräftigen Mann ist in der linken Axilla ein schmerzunempfindlicher, elastischer und gut verschieblicher Lymphknoten von Walnußgröße tastbar. Außer diesem finden sich keine palpablen Lymphknoten. Die Leber ist normal groß und nicht konsistenzvermehrt, die Milz ist nicht palpabel. Die Thorax-Röntgenaufnahme zeigt beiderseits Hilusindurationen, die inaktiv erscheinen.

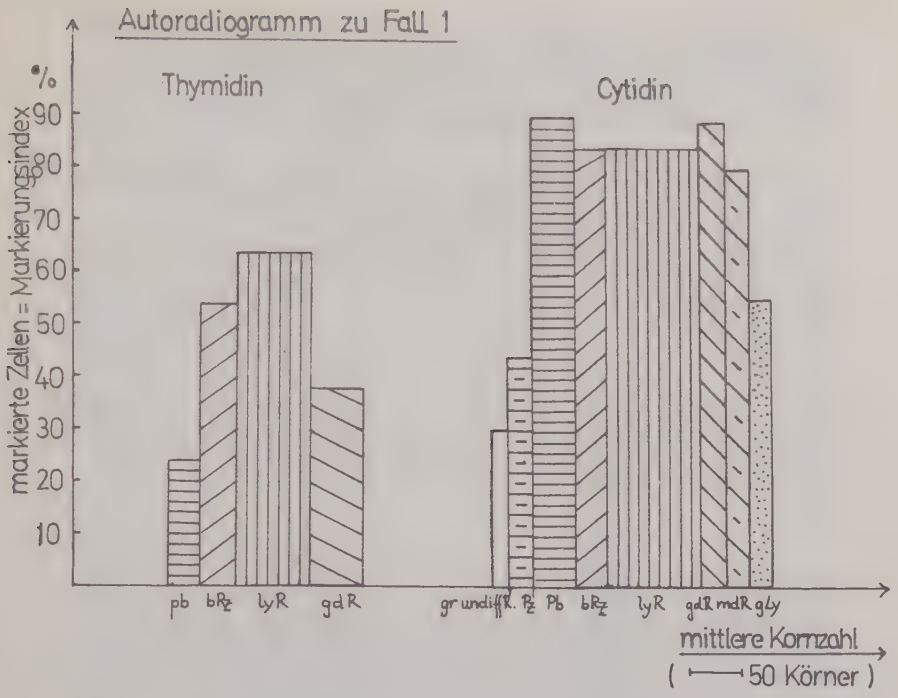
Laborwerte:

Blutbild: Hb 15,6 g%, Ery 5,3, Hb_E 29
Leuko 7 900
Eo 2, Seg 57, Ly 35, Mono 2
4 lymphatische Reizformen
Thrombo 225 500
7,19 g% Gesamteiweiß,
Elektrophorese: 53-4-8-16-20

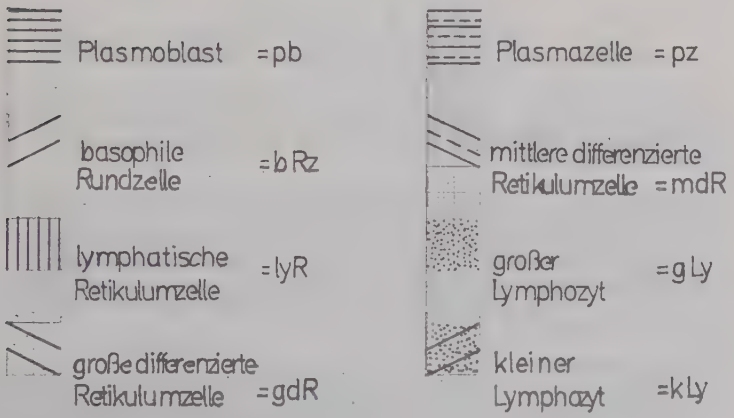
Aus der Achsel wird der taubeneigroße Lymphknoten mit zwei erbsgroßen Anhängen entfernt. Der Hauptknoten ist großenteils zentral eingeschmolzen, die Diagnostik des Tupfpräparates zeigt zum Teil Langhans'sche Riesenzellen und spricht für einen tuberkulösen Prozeß. Das inkubierte Material aus den kleinen Anhängen des Knotens dagegen bietet lediglich das Bild einer ausgeprägten Lymphknotenhyperplasie ohne Epitheloid- und Langhans'sche Zellen. Die lymphatische Retikulumzelle erscheint mit vergrößerten Nukleolen und vakuolisiertem Plasma gereizt. Unter den großen differenzierten Retikulumzellen überwiegt ein Typ mit strähnigen Chromatinverdichtungen und blassen vergrößerten Nukleolen.

Adenogramm: kl undiff 10 / gr undiff 12 / epith 10 /
mi diff 32 / histio 9 / gr diff 24 /
ly Retz 24 / b Rundz 58 / Plasmobl 8 /
Plasmaz 14 / gr Lymph 66 / kl Lymph 718 /
py Lymph 114 / Baso 1

Autoradiogramm: Die Werte für die markierten Zellen lassen sich so darstellen, daß man in einem Koordinatensystem Säulen aufträgt, deren Höhe auf der Ordinate den Anteil von markierten Zellen an 100 ihres Typs angibt und deren Breite auf der Abszisse der mittleren Kornzahl entspricht; für Cytidin ist die Kornzahl an die spezifische Aktivität des Thymidins angeglichen.
Es führen in der Thymidinmarkierung die lymphatischen Retikulumzellen prozentual und nach mittlerer Kornzahl



In den Autoradiogrammen häufig verwendete Abkürzungen und Schraffierungen



vor basophilen Rundzellen, großen differenzierten Retikulumzellen und Plasmoblasten. Die Lymphoblasten in der Gruppe der mittleren differenzierten Retikulumzellen haben keinen registrierbaren Thymidineinbau, ebenso wie die undifferenzierten Retikulumzellen.

An der Cytidinmarkierung sind alle Zelltypen bis auf den reifen Histiozyten intensiv beteiligt. Im prozentualen Anteil liegen hier die Plasmoblasten am höchsten, vor großen differenzierten Retikulumzellen und lymphatischen Retikulumzellen, die die größte mittlere Kornzahl aufweisen; das Gefälle von Zelltyp zu Zelltyp ist geringer, der Markierungsindex der großen Zellen ist deutlich höher als bei Thymidin, reife Plasmazellen, Lymphoblasten (mi diff) und große-mittlere Lymphozyten sind hier deutlich markiert. Der Anteil markierter undifferenzierter Retikulumzellen ist besonders bemerkenswert, da sich dieser Befund bei keinem der folgenden Fälle erheben ließ. Allerdings zeigten diese Zellen mit Verdichtungen des Chromatinnetzes und Verschwimmen des Nukleolus eine beginnende Differenzierung (zur Epitheloidzelle?).

Fall 2

Die 70-jährige Patientin leidet seit dem 22. Lebensjahr an chronischer Polyarthritis mit typischen Gelenkveränderungen. Bei der kardial dekompensierten Frau tastet man in beiden Axillen und Leistenbeugen sowie im rechten seitlichen Halsdreieck einzelne bis haselnußgroße elastische Lymphknoten. Die Milz wird gerade am unteren Pol palpabel, die Leber ist um Handbreite vergrößert, elastisch. Über das Auftreten der Lymphknotenschwellungen weiß die Patientin nichts zu berichten. Es bestehen Temperaturen bis 38,4°.

Laborwerte:

Blutbild: Hb 11,5 g%, Ery 4,41, Hb_E 28,8
Leuko 10 400
Baso 1, Eo 4, Stab 3, Seg 82, Ly 9
Mono 1
4,9 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 39-10-14-15-21
BSG 66/110

CRP stark positiv, Latex 1 : 80, Konjunktionstest zum Nachweis leukozytärer Antikörper +, aber keine LE-Zellen im peripheren Blut.

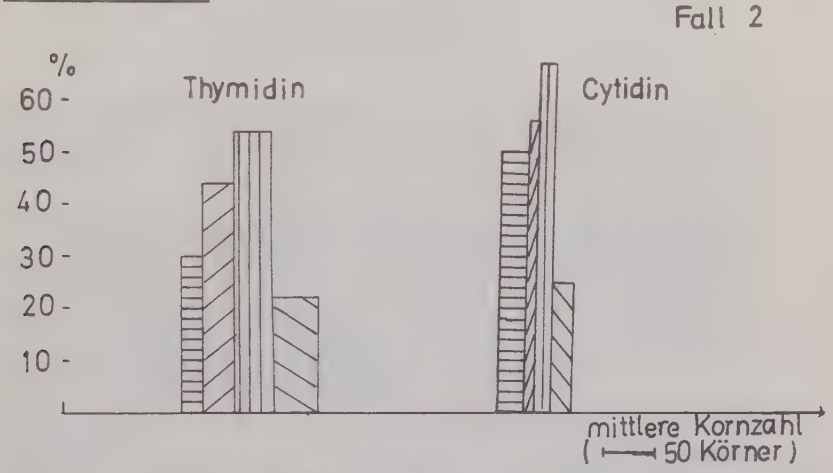
Histologisch +) zeigte der Lymphknoten eine geringe herdförmige Hyperplasie der Sekundärfollikel und Zeichen einer chronischen Entzündung mit Sinuskatarrh neben netzigen Vernarbungen mit Kalkeinlagerungen. Diese Veränderungen könnten mit dem chronischen Rheumatismus in Zusammenhang stehen, sind aber nicht so charakteristisch wie man sie für ein Felty-Syndrom fordert.

+) Diese und die übrigen histologischen Befunde verdanken wir dem pathologischen Institut der Universität Kiel (Prof. K. Lennert) und dem pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses München-Schwabing (Prof. Langer)

Zytologisch ergab sich aus einer Vermehrung und Reizung der Retikulumzellen mit Vakuolisierung des Zytoplasmas und blauen Nukleolen das Bild einer unspezifischen Lymphknotenhyperplasie. Am stärksten vakuolisiert und nukleolisiert erscheinen die lymphatischen Retikulumzellen, die z.T. auch als Riesenformen auftreten.

Adenogramm: kl undiff 7 / gr undiff 15 / epith 2 / mi diff 26 / histio 7 / gr diff 10 / ly Retz 16 / b Rundz 15 / Plasmobl 24 / Plasmaz 7 / gr Lymph 16 / kl Lymph 724 / py Lymph 80 / Seg 1 / Eo 6.

Autoradiogramm:



Die Reihenfolge in der Thymidinmarkierung ist dem Aktivitätsgefälle nach die gleiche wie im Fall 1 (lymph Retz, b Rundz, Plasmobl, gr diff); die Markierungsintensität liegt bei Thymidin und besonders bei Cytidin niedriger, mittelgroße und kleine Zelltypen sind nicht markiert. Die auffälligen Riesenformen in der Gruppe der lymphatischen Retikulumzellen waren bei Thymidin durchschnittlich mit niedrigerer Kornzahl markiert als die normale Form (s. Abb. Seite 7o), ihr Markierungsindex war nicht gesenkt. In der Cytidin-Markierung war die Kornzahl der Riesenzellen die gleiche wie bei normal großen lymphatischen Retikulumzellen, der Markierungsindex etwas erhöht.

Fall 3

Eine 35-jährige früher und sonst gesunde Patientin bemerkte vor 7 Monaten plötzlich kleine Lymphknoten am hinteren Sternocleidomastoideus. Seither fühlt sie sich zunehmend müde und abgeschlagen.
Klinische Untersuchung unauffällig, Leber und Milz leicht tastbar, Lymphknoten erbsengroß am Hinterrand des Sternocleidomastoideus, Verdickung in der linken Axilla.

Laborwerte:

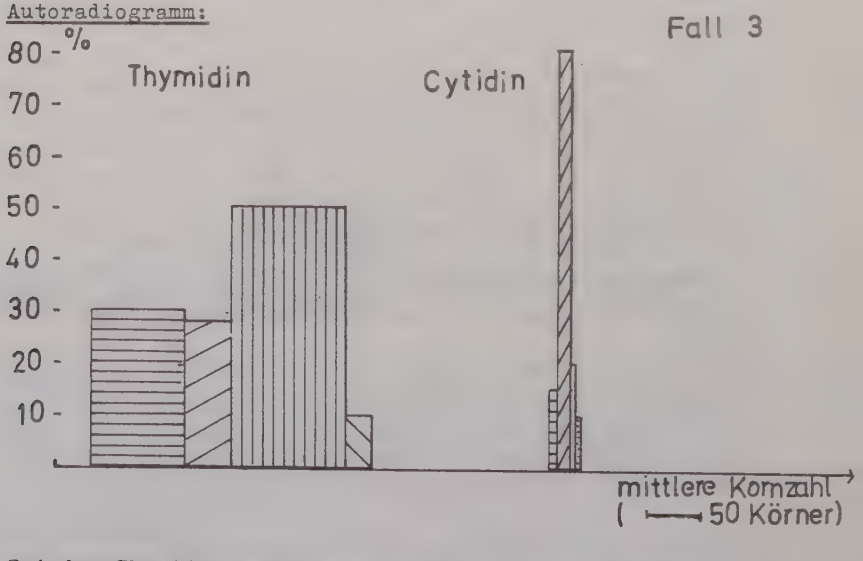
Blutbild: Hb 15,3 g%, Ery 4,74, Hb_E 32,3
Leuko 7 700
Baso 1, Eo 2, Seg 77, Ly 17, Mono 3
7,2 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 58-4-10-16-12
BSG 16/36

Der exzidierte bohnengroße Lymphknoten zeigt das Bild einer einfachen Lymphknotenhyperplasie mit überwiegend reifen Lymphozyten neben Retikulumzellen, die nur gelegentlich mit vergrößerten Nukleolen etwas gereizt erscheinen, vereinzelt Epitheloidzellen.

Serologische Reaktion auf Toxoplasmose, Brucellose und Listeriose fielen negativ aus. Die Tuberkulinreaktion nach Mendel-Mantoux ist bei D 3 positiv.

Adenogramm: kl undiff 7 / gr undiff 13 / epith 15 /
mi diff 31 / histio 7 / gr diff 1 /
ly Retz 10 / b Rundz 15 / Plasmobl 1 /
Plasmaz - / gr Lymph 49 / kl Lymph 813 /
py Lymph 43 / Seg 3 / Eo 2

Autoradiogramm:



Bei der Thymidin-Markierung fällt die breite Intensität auf, das Gefälle ist ähnlich wie in den vorhergegangenen Fällen, nur liegt die Plasmazelle leicht über den Rundzellen. Die Cytidin-Markierung ist sehr niedrig

Fall 4

Die 62-jährige Patientin kommt zur Abklärung einer Leukozytose.
Sie befindet sich in unauffälligem AZ und EZ; hinter dem linken Sternocleidomastoideus ist eine bohnengroße Lymphknotenschwellung tastbar. Röntgenologisch findet sich eine Induration beider Hili.

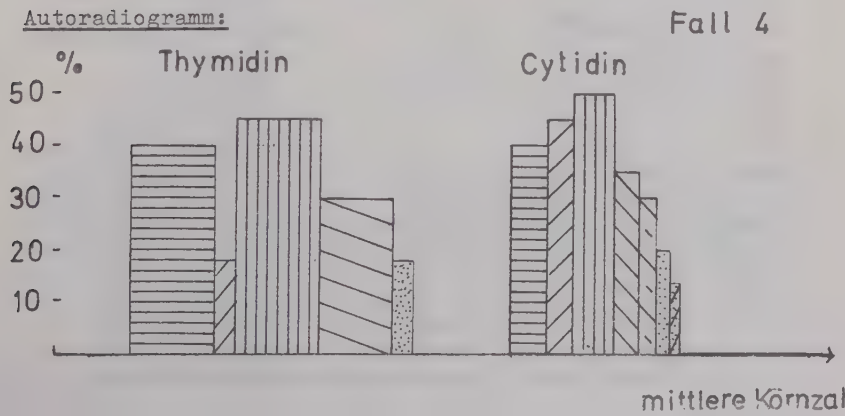
Laborwerte:

Blutbild: Hb 15,3 g%, Ery 4,5, Hb_E 34
Leuko 20 900
Baso 2, Stab 1, Seg 24, Ly 69
Mono 2, Eo 2
6,8 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 51-3-13-13-20
BSG 8/22

Der Paul-Bunnel-Test ist positiv (1 : 7), aber im weiteren Verlauf steigt der Titer nicht an. Sonstige serologische Untersuchungen bleiben negativ. Das periphere Blutbild zeigt mit 90 % vorwiegend PAS-positiven Follikellymphozyten ein Bild wie bei der Lymphadenose, wofür aber die leicht erhöhten Gammaglobuline sowie Zytologie und Histologie des Lymphknotens und Knochenmarks nicht typisch sind. Im Knochenmark sieht man Reifungsstörungen mit Linksverschiebung und Vermehrung von Plasmazellen und Lymphozyten, dabei lymphatische Reizformen, wie sie auf einen lymphotropen Virusinfekt hinweisen.
Der exstirpierte Lymphknoten zeigt histologisch eine hochgradige lymphatische Hyperplasie ohne die typischen Veränderungen einer Lymphadenose.
Zytologisch sehen wir neben überwiegend reifen Lymphozyten, lymphatische und große differenzierte Retikulumzellen mit zum Teil etwas vergrößerten Nukleolen und vakuolisiertem Zytoplasma, wie sie einer einfachen Lymphknotenhyperplasie ohne Hinweis auf eine Systemerkrankung entsprechen.

Adenogramm: kl undiff 20 / gr undiff 20 / epith 4 /
mi diff 42 / histio 7 / gr diff 10 /
ly Retz 22 / b Rundz 9 / Plasmobl 8 /
Plasmaz 1 / gr Lymph 9 / kl Lymph 778 /
py Lymph 63 / Seg 1 / Eo 3 / Baso 3

Autoradiogramm:



Hier fällt die starke Th-Markierung der Plasmoblasten und die niedrige der basophilen Rundzellen auf. Erstmals erscheinen große Lymphozyten mit Thymidin markiert. An der Cytidin-Markierung sind sogar kleine Lymphozyten beteiligt, bei reifen Plasmazellen ist sie nicht sicher vom Nulleffekt abgehoben.

Fall 5

Ein 30-jähriger Patient, der an epidemischer Hepatitis erkrankte, bietet als Nebenbefund einen schmerzlos tastbaren bohnengroßen Lymphknoten in der linken Axilla.

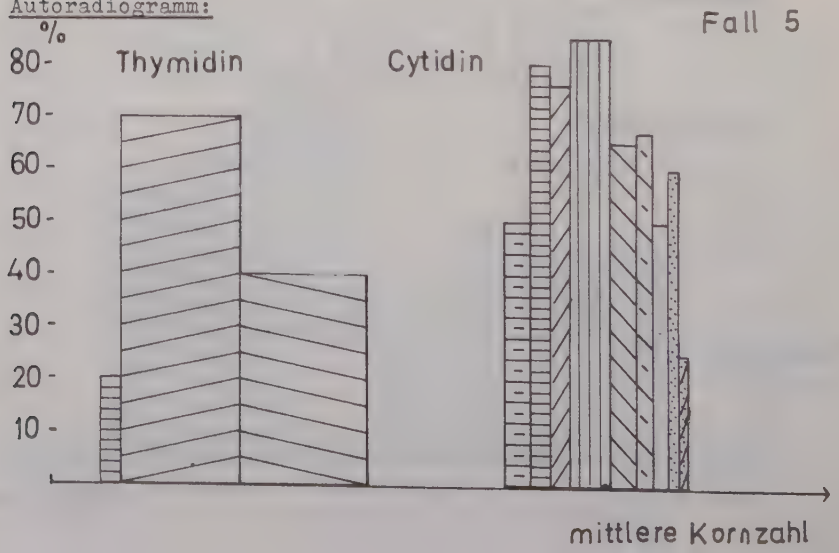
Laborwerte:

Blutbild: Hb 18,5 g%, Ery 5,09, Hb_E 36,3
Leuko 4 100
Eo 2, Seg 49, Ly 45, Mono 4
7,6 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 56-5-6-13-20

Histologisch zeigt der Lymphknoten einen sogen. Sinuskatarrh im Sinne einer reaktiven Schwellung der Sinuszellen. Ein Anhalt für eine spezifische Entzündung, eine Leukose oder einen Tumor ist nicht zu finden. Cytologisch fallen neben reifen Lymphozyten bei fast völligem Fehlen lymphatischer Retikulumzellen große strähnig differenzierte Retikulumzellen mit zum Teil blaß hervortretenden Nukleolen auf, die aber nicht das Bild reifer Histiozyten geben, sondern wohl den Sinuszellen entsprechen.

Adenogramm: kl undiff 4 / gr undiff 5 / epith - /
mi diff 8 / histio 4 / gr diff 10 /
ly Retz 1 / b Rundz 7 / Plasmobl 1 /
Plasmaz - / gr Lymph 50 / kl Lymph 870 /
py Lymph 39 / Eo 1

Autoradiogramm:



Da sich in den Th-Präparaten kaum lymphatische Retikulumzellen fanden, führt in der Th-Markierung hier die basophile Rundzelle; in den Cytidin-Präparaten boten lymphatische Retikulumzellen hohe Markierungsindizes vor Plasmoblasten, basophilen Rundzellen und großen differenzierten Retikulumzellen. Auch in diesem Fall sind Lymphozyten am Cytidin-Einbau beteiligt.

Fall 6

Seit 5 Monaten leidet die 44-jährige Patientin unter rezidivierenden Fieberschüben mit kleinfleckigem, generalisiertem und juckendem Exanthem, Übelkeit und Erbrechen. Die Fieberphasen treten in ca. 20-tägigen Abständen mit Temperaturen von 38 - 40° auf. Der EZ und AZ der Patientin ist schwer reduziert. Lymphknoten-, Leber- oder Milzschwellungen sind nicht palpabel. Im Szintigramm aber zeigt sich eine Lymphknotenhyperplasie rechts paraortal mit Aktivitätsaussparungen.

Laborwerte:

Blutbild: Hb 12,4 g%, Ery 3,83, Hb_E 32,4
Leuko 11 800
Stab 14, Seg 75, Ly 10, Mono 1
7,0 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 41-7-17-4-21
BSG 92/125

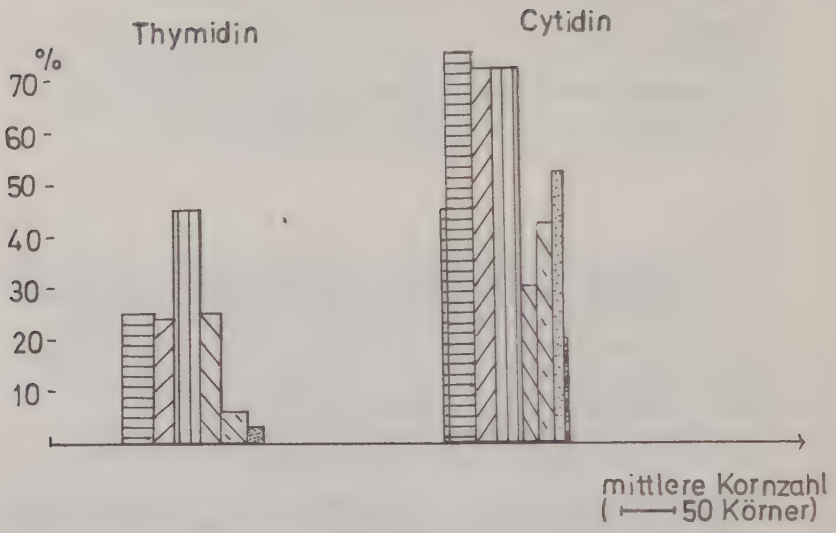
Ein durch Scalenus-Biopsie gewonnener erbsgroßer Lymphknoten zeigt histologisch eine lymphatische stellenweise lymphoretikuläre Hyperplasie mit Gruppen von Retikulumzellen, die helles Zytoplasma und einen vergrößerten Nukleolus zeigen. Es könnte sich hiernach um das frühe Stadium einer Lymphogranulomatose handeln. Zytologisch findet man neben reifen Lymphozyten eine große Polymorphie von lymphatischen und großen differenzierten Retikulumzellen (s.Abb. Seite 7o) mit gereizten Formen. Dazu plasmazelluläre Elemente, Makrophagen, einzelne Eosinophile und Gewebsbasophile. Die Nukleolen und Vakuolisierungen der Retikulumzellen reichen nicht zur Diagnose der Lymphogranulomatose aus.

Adenogramm: gr undiff 22 / mi diff 18 / gr diff 70 / ly Retz 20 / b Rundz 12 / Plasmobl 4 / Plasmaz 12 / gr Lymph 84 / kl Lymph 718 / py Lymph 40

Autoradiogramm:

Das Autoradiogramm zeigt eine regelmäßige Abstufung im Thymidin und eine starke, gleichmäßig hohe Markierung der Plasmoblasten, basophilen Rundzellen und lymphatischen Retikulumzellen im Cytidin mit Beteiligung der Plasmazellen und Lymphozyten.

Fall 6



Fall 7

Ein 30-jähriger Patient. Bei der Operation eines Ulcuskarzinoms nach Billroth II wird von der kleinen Kurvatur des Magens ein bohnengroßer Lymphknoten gewonnen.

Laborwerte:

Blutbild: Hb 12,5, Ery 4 500, Hb_E 28
Leuko 8 800
Baso 1, Eo 2, Stab 3, Seg 79, Ly 15
7,2 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 49-5-7-18-21
BSG 15/22

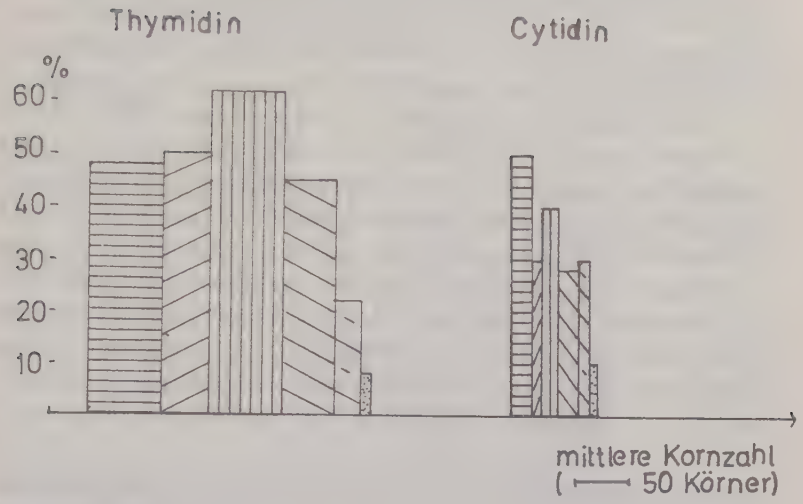
Der Lymphknotenausstrich (s.Abb.Seite 7o) zeigt das Bild einer einfachen Lymphknotenhyperplasie. Neben reifen Lymphozyten finden sich z.T. gereizte lymphatische Retikulumzellen mit mäßiger Plasmabasophilie und große differenzierte Retikulumzellen, die oft auch nacktkernig vorliegen. Auffallend groß ist die Anzahl von Plasmoblasten und Plasmazellen.

Adenogramm: kl undiff 40 / gr undiff 28 / epith 2 /
mi diff 40 / histio 2 / gr diff 13 /
ly Retz 9 / b Rundz 10 / Plasmobl 11 /
Plasmaz 28 / gr Lymph 32 / kl Lymph 751 /
py Lymph 60 / Seg 8 / Eo 2 / Baso 4

Autoradiogramm:

Im Autoradiogramm ist die Thymidin-Markierung stärker als die Cytidin-Markierung. In Index und Intensität liegt die lymphatische Retikulumzelle vor basophilen Rundzellen und Plasmoblasten. Auch große Lymphozyten sind an der Thymidin-Markierung beteiligt. Im Cytidin ist der wenig intensive Verlauf wiederum von der Führung des Plasmoblasten bestimmt.

Fall 7



Fall 8

Ein 56-jähriger Patient mit palpablem Oberbauchtumor. Die Laparotomie zeigt einen inoperablen kindskopfgroßen Konglomerattumor, der die kaudale Magenhälfte, Duodenum und Ligamentum hepatoduodenale erfaßt hat. Histologisch wird ein zylindrozelluläres Adeno-Karzinom des Magens diagnostiziert. Ein pflaumengroßer Lymphknoten aus dem ligamentum gastrocolicum kommt zur Untersuchung.

Laborwerte:

Blutbild: Hb 12,5, Ery 4,37, Hb_E 29,
Leuko 9 200
Stab 64, Seg 20, Ly 16
6,1 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 44-6-12-13-25

Der Lymphknoten zeigt zytologisch das Bild einer einfachen Lymphknotenhyperplasie mit auffallend großen blassen lymphatischen Retikulumzellen und mittelgroßen basophilen Rundzellen.

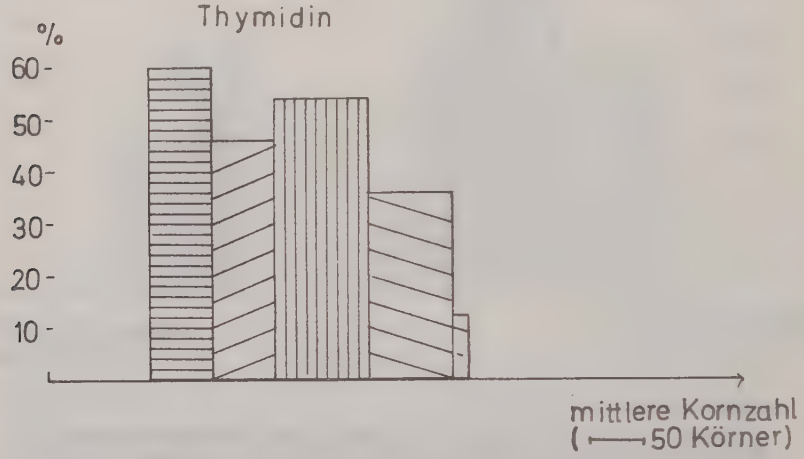
Adenogramm: kl undiff 12 / gr undiff 22 / epith 2 / mi diff 13 / histio 3 / gr diff 12 / ly Retz 17 / b Rundz 35 / Plasmobl 5 / Plasmaz 5 / gr Lymph 38 / kl Lymph 686 / py Lymph 150

Autoradiogramm:

Durch technisches Mißgeschick beim Stripping-Filmverfahren kamen nur die Thymidin-Präparate zur Auswertung. Dabei haben die Plasmoblasten den höchsten Markierungsindex vor

lymphatischen Retikulumzellen, basophilen Rundzellen und großen differenzierten Retikulumzellen. Da die Aktivität dieser Zellen aber nahe beieinander liegt, fügt sich dieses Bild einer Lymphknotenhyperplasie im Abflußgebiet eines Tumors gut in das von den übrigen Hyperplasien ein.

Fall 8



ZUSAMMENFASSUNG DER MARKIERUNGSERGEBNISSE
BEI LYMPHKNOTENHYPERPLASIE

Insgesamt zeigt die Hyperplasie in allen Fällen eine intensive Thymidin-Markierung der vier großen Zelltypen. Dabei hat die lymphatische Retikulumzelle durchwegs den höchsten Markierungsindex, meist auch die größte Intensität der Thymidin-Markierung bei wechselnd niedrigem Anteil am Adenogramm. Die basophile Rundzelle ist in den Fällen 1, 2, 3, 7 und 8 am zweitstärksten beteiligt, in der prozentualen Markierung kommt sie oft an die Werte der lymphatischen Retikulumzelle, hat aber meist eine viel geringere Markierungsintensität. In den übrigen Fällen trägt der Plasmoblast die zweitstärkste Markierung. In einigen Fällen (Fall 1, 5, 7) markiert sich auch die große differenzierte Retikulumzelle in hohem Prozentsatz. Ein Thymidineinbau in mittlere differenzierte Retikulumzellen und große Lymphozyten kommt nur unregelmäßig und in

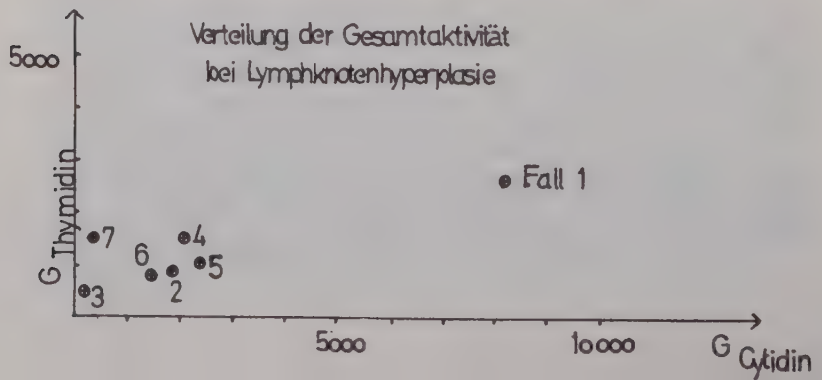
geringem Ausmaß vor. Nicht aufgeführte Zellen, wie kleine undifferenzierte Retikulumzellen und Histiozyten waren in allen Fällen unmarkiert.
Versuchsweise Ausstriche nach 15, 30 und 45 Min. zeigten schon nach der ersten Viertelstunde den vollen Prozentsatz mit geringer Kornzahl markiert. Die Zunahme der Kornzahl geht linear auf die 1-Stundenwerte zu. In der letzten Viertelstunde ist der Anstieg nur noch minimal. Es konnte keine zelltopographische Zuordnung der Thymidin-Markierung zu bestimmten Kernstrukturen in der Frühmarkierung gesehen werden. Die Markierung ist stets auf den Kern beschränkt, gelegentlich sieht man deutlich ausgesparte Nukleolen (s. Abb. Seite 70), nie aber eine verstärkte Markierung an den Nukleolen, sondern nach 15 Minuten gelegentlich an Chromatinverdichtungen.

Die Cytidinmarkierung betrifft neben den großen Zellen in allen Fällen auch mittelgroße und kleine Zellen. Die Gefälle sind weniger ausgeprägt als beim Thymidin. Die großen basophilen Zellen (Plasmoblast, basophile Rundzelle, lymphatische Retikulumzelle) markieren sich in ähnlich starken Größenordnungen. Der Index ist stets höher als bei der Thymidin-Markierung, die Intensität stets niedriger. Auffallend ist die zum Teil hohe Cytidinmarkierung von mittleren differenzierten Retikulumzellen und großen Lymphozyten; in einigen Fällen bauen auch kleine Lymphozyten den RNS-Vorläufer registrierbar ein. Nicht in allen Fällen konnte dies bei reifen Plasmazellen nachgewiesen werden. (Hier macht oft der pyknotisch dunkle Kern eine Kornfeststellung unmöglich).

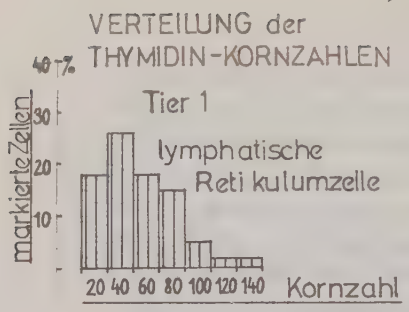
Um einen relativen Wert für die gesamte Syntheseleistung eines Lymphknotens zu gewinnen, muß neben Prozentsatz und Stärke der Markierung auch die absolute Häufigkeit des markierten Zelltyps berücksichtigt werden. So errechnen wir einen Faktor für die Gesamtaktivität ("G") durch Multiplikation der mittleren Kornzahl mit dem Anteil markierter Zellen an 1000 Lymphknotenzellen

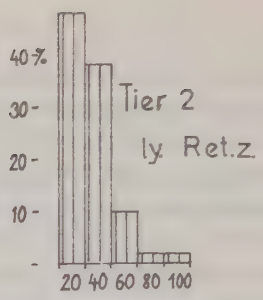
= Mittlere Kornzahl x Index/100 x Promillanteil des Zelltyps im Adenogramm. Diese Werte werden für alle Zelltypen zum Faktor G summiert. Als relatives Maß für die insgesamt aufgenommene Menge von Thymidin oder Cytidin ermöglicht er einen Vergleich unterschiedlicher Syntheseaktivitäten.

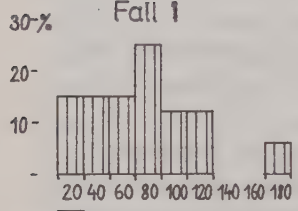
Die Werte für die Hyperplasiefälle (s. Abb. Seite 7o) streuen nur gering in der Thymidinhöhe, weit aber in den Cytidinwerten, die wir auf der Abszisse auftragen. Hier erst wird deutlich, daß in den meisten Fällen der Gesamt-Cytidin-Einbau den von Thymidin überwiegt. Nur Fall 7 und 3 haben höhere Thymidin-Markierung; bei ihnen fehlten Cytidin-markierte Lymphozyten! In Fall 6 und 2 macht die lymphatische Retikulumzelle mit starkem Cytidin-Einbau und relativ hoher Anzahl im Adenogramm das Überwiegen der Cytidin-Markierung aus, in Fall 4 und 5 die kleinen Lymphozyten. Fall 1 zeigt die höchste Thymidin- zu-Cytidin-Gesamtaktivität durch maximale Beteiligung aller Zellen am Cytidin-Einbau, wobei die lymphatischen Retikulumzellen mit hoher Kornzahl und die kleinen Lymphozyten diesen Wert prägen. Eine direkte Beziehung klinischer Befunde und Laborwerte zu diesen Autoradiogrammwerten ist schwer zu sehen: Fall 3 und 7 sind blande, unauffällige Lymphknotenhyperplasien ohne klinisch stark entzündliche Erscheinungen. Fall 6 und 2 dagegen haben stark entzündungsspezifische Werte (Elektrophorese, Leukozyten!). Fall 1 imponiert als am schnellsten aufgetretene stärkste Lymphknotenschwellung der untersuchten Hyperplasien.

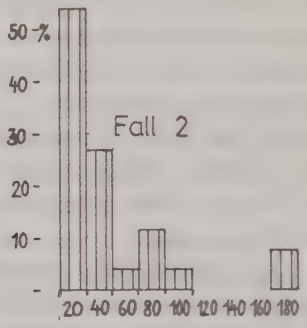


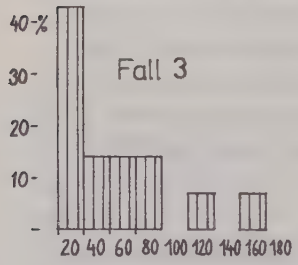
Die in den Autoradiogrammen dargestellten Werte der Kornzahlen (Säulenbasis) wurden gemittelt. Die Verteilung der Markierung läßt sich im einzelnen pro Zelltyp so darstellen, daß man Kornzahlklassen auf einer Abszisse ansteigend aufträgt und den Anteil je Klasse an 100 markierten Zellen auf die Ordinate projeziert. Dabei ergeben sich Säulenblöcke verschiedener Abstufung, die als Gemeinsames aber bei den Cytidinwerten immer, bei den Thymidinwerten fast immer Geschlossenheit und Eingipfligkeit haben, wie es auf der Graphik Seite 32 die Thymidinwerte der lymphatischen Retikulumzelle von Rattenlymphknoten darstellen.
Dieser Verlauf entspricht der zu erwartenden asymmetrischen binomischen Verteilung normaler diploider Zellen. Die Steilheit im Bereich niedriger Werte gibt auch KEMBER an (91).
Bei den lymphatischen Retikulumzellen aller hyperplastischen Lymphknoten jedoch (und in Fall 5 bei den dort stellvertretenden basophilen Rundzellen) fällt eine Verbreiterung und Aufspaltung des Blockes dadurch auf, daß in geringen Prozentsätzen Zellen in extrem hohen Kornklassen auftreten. Nur der kaum gereizt erscheinende Lymphknoten des Falles 7 zeigt dieses Phänomen nicht.

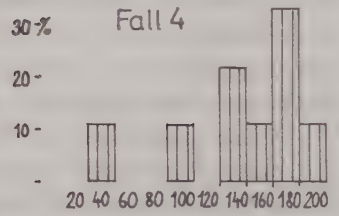

VERTEILUNG der
THYMIDIN-KORNZAHLEN
Tier 1
lymphatische
Retikulumzelle
markierte Zellen
40 %
30
20
10
20 40 60 80 100 120 140
Kornzahl

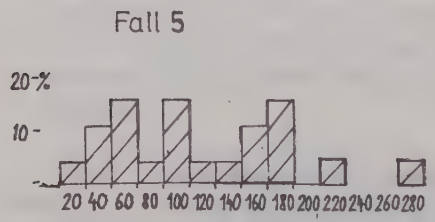

Tier 2
ly. Ret.z.
40 %
30
20
10
20 40 60 80 100

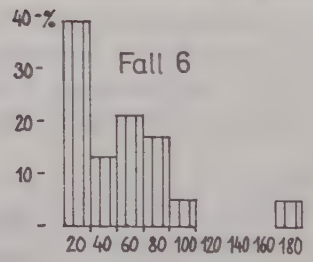

Fall 1
30 %
20
10
20 40 60 80 100 120 140 160 180

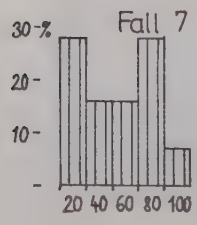

Fall 2
50 %
40
30
20
10
20 40 60 80 100 120 140 160 180

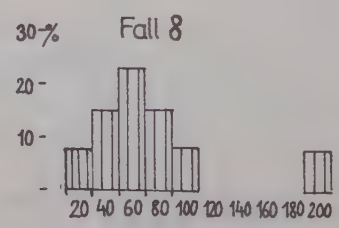

Fall 3
40 %
30
20
10
20 40 60 80 100 120 140 160 180


Fall 4
30 %
20
10
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200


Fall 5
20 %
10
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280


Fall 6
40 %
30
20
10
20 40 60 80 100 120 140 160 180


Fall 7
30 %
20
10
20 40 60 80 100


Fall 8
30 %
20
10
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200

2. Lymphogranulomatose

Fall 9

Bei dem 38-jährigen kräftigen Patienten kam es vor 5 Jahren innerhalb von 10 Tagen zu einer faustgroßen Schwellung in der rechten Halsseite; die "vereiterte" Drüse wurde chirurgisch entfernt und der Patient war bald wieder arbeitsfähig. Seit 2 Monaten fühlte er sich aber krank und schwach und leidet an Übelkeit und Jucken in der rechten Leiste. Zur gleichen Zeit werden erneute Lymphknotenschwellungen festgestellt.
Bei dem kräftigen Patienten tastet man beiderseits inguinal und zervikal mehrere verschiebliche, indolente und gut abgrenzbare derbe Lymphknoten von Kirsch- und Pflaumengröße. Die Leber wird 1 QF unter dem Rippenbogen ohne Konsistenzvermehrung palpabel. Der Patient gibt ziehende Schmerzen im linken Unterbauch, aber keinen Alkoholschmerz an. Röntgenologisch finden sich keine Hilusindurationen. Die Lymphknotenszintigraphie und Lymphographie ergibt eine gute Darstellung der abdominellen Lymphknoten.

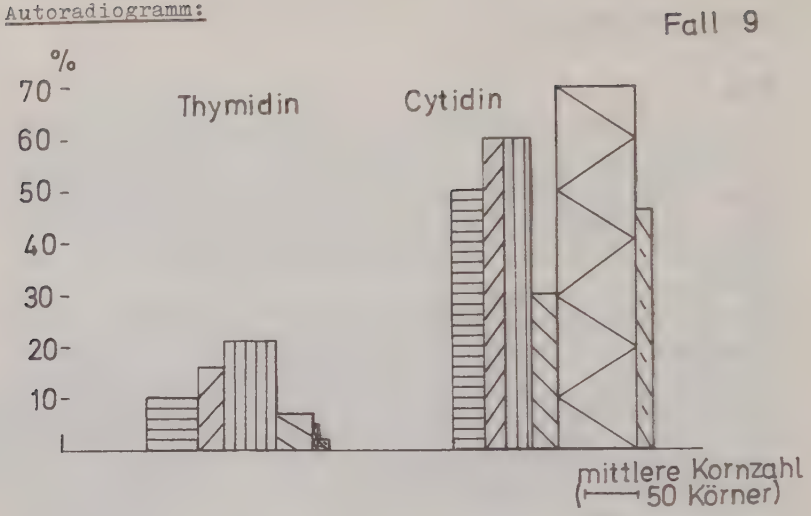
Laborwerte:

Blutbild: Hb 15,1 g%, Ery 4,22
Leuko 5 000
Baso 1, Eo 2, Stab 3, Seg 37, Ly 54
Mono 3
7,3 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 45-2-15-17-21
Tuberkulinreaktion nach Mendel-Mantoux ist bei D 3 positiv.

Vier von der linken Halsseite entfernte, locker zusammenhängende, stark gefurchte und bohnengroße Lymphknoten zeigen histologisch in der Rinde noch z.T. erhaltenes lymphatisches Gewebe mit Follikelstruktur, zentral aber heben gewucherte Retikulumzellen mit eingelagerten Eosinophilen und Plasmazellen die Organstruktur auf. Manchmal haben die lockeren Kerne der Retikulumzellen vergrößerte Nukleolen, sehr selten nur finden sich typische Hodgkinzellen. Diagnose: Lymphogranulomatose mit sehr wenig Sternberg'schen Riesenzellen und sogen. Hodgkinzellen. Zytologisch finden wir außer den überwiegend reifen Lymphozyten polymorphe lymphatische Retikulumzellen von 5-fachem Lymphozytendurchmesser mit z.T. großen blaßblauen Nukleolen neben z.T. bizarren großen differenzierten Retikulumzellen, die ebenfalls riesenhaften Durchmesser erreichen können. Erst wenn solche Zellen in unregelmäßig verdichtetem Kern deutliche blaue Nukleolen tragen, die ca. 1/5 der Kernfläche einnehmen, werden sie als (nicht ganz typische) Hodgkinzellen bewertet. Die mittleren differenzierten Retikulumzellen erscheinen als eindeutige Lymphoblasten.

Adenogramm: kl undiff 4 / gr undiff 3 / epith 9 /
mi diff 60 / histio 31 / gr diff 21 /
Hodgkinz 2 / ly Retz 6 / b Rundz 5 /
Plasmobl 11 / Plasmaz - / gr Lymph 85 /
kl Lymph 581 / py Lymph 180 / Eo 3

Autoradiogramm:



In der insgesamt nicht sehr hoch liegenden Th-Markierung führt die lymphatische Retikulumzelle auch hier vor basophilen Rundzellen, Plasmoblasten und großen differenzierten Retikulumzellen. Dann erst folgen Hodgkinzelle und Lymphoblasten. In der viel intensiveren Cytidin-Markierung ist die Hodgkinzelle am stärksten beteiligt.

Nach der Diagnosestellung wurde das Halsfeld bestrahlt und zeigte einen wesentlichen Rückgang der Schwellung und Besserung der Elektrophorese. Da auch in den folgenden 6 Monaten keine Beschwerden auftraten, darf man einen besonders gutartigen Verlauf annehmen.

Fall 1o

Bei dem 3o-jährigen türkischen Arbeiter traten vor 4 Monaten langsam Schwellungen im linken Halsbereich ohne Schmerzen, Jucken oder Fieber auf. Nach Alkoholgenuß hatte er leichte Parästhesien im Bereich der Schwellungen. Ein exstirpierter Knoten zeigte eine " völlig unspezifische chronische Lymphadenitis". Unter antibiotischer Behandlung gingen die Schwellungen zurück, werden aber seit einem Monat wieder stärker. Der Patient hat keinen Umgang mit Haustieren, gibt keine früheren Infektionskrankheiten an.

Bei dem Patienten in unauffälligem AZ und EZ palpiert man einen gut abgrenzbaren pflaumen- und zwei kirschkerngroße Lymphknoten vor dem linken musculus sternocleidomastoideus. Röntgenologisch findet sich kein Mediastinalbefund. Die Szintigraphie zeigt überall eine normale Speicherung.

Laborwerte:

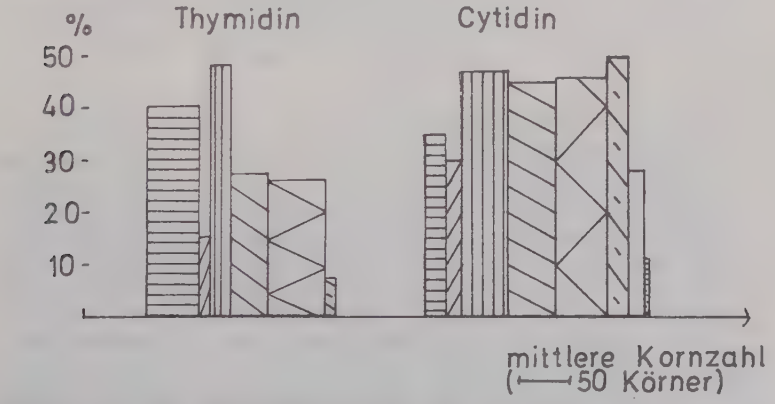
Blutbild: Hb 15,3 g%, Ery 4,5, Hb_E 34,0
Leuko 3 200
Eo 2, Seg 68, Ly 23, Mono 7
6,8 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 48-5-11-14-22

Die Reaktionen auf Mononukleose und Brucellose sind negativ, die Tuberkulinrektion bei D 4 positiv.

Ein pflaumengroßer Lymphknoten von der linken Halsseite zeigt histologisch eine völlig zerstörte Struktur mit massenhaft Hodgkinzellen und großen Retikulumzellen. Viele Sternberg'sche Riesenzellen. Einzelne fibrinoide Nekroseherde. Daraus folgt die Diagnose: Lymphogranulomatose. Zytologisch bestätigt sich diese Diagnose dadurch, daß von gereizten lymphatischen und großen differenzierten Retikulumzellen Riesenformen mit abnorm großen Nukleolen als Hodgkinzellen abstechen. Sie können um den polymorphen Kern helles oder auch basophiles Plasma wie die lymphatische Retikulumzelle haben (s.Abb.Seite 70), in letzterem Fall ist auch die Kernstruktur dichter. Daneben hellplasmatische doppelkernige Sternberg-Zellen.

Adenogramm: kl undiff 4 / gr undiff 21 / epith 4 / mi diff 21 / histio 36 / gr diff 22 / Hodgkinz 4 / Sternberg unter 1 / ly Retz 7 / b Rundz 3 / Plasmobl 10 / Plasmaz - / gr Lymph 80 / kl Lymph 700 / py Lymph 80 / Seg 5 / Eo 3

Autoradiogramm: Fall 10



Auch hier hat die lymphatische Retikulumzelle den größten Thymidin-Markierungsindex. Die Hodgkinzelle ist stark markiert, zwischen hellen und basophilen waren keine Markierungsunterschiede zu finden. Markierte Sternberg-Zellen wurden nicht gesehen. Beim Cytidin fällt die intensive

Markierung der drei großen Zelltypen auf. Sternbergzellen waren dabei nur zu 5 % mit niedrigeren Kornzahlen als Hodgkinzellen markiert. Auch Lymphozyten und Histiozyten sind hier beteiligt.

Fall 11

Die Erkrankung des 23-jährigen Mannes begann vor 6 Monaten mit plötzlichem Zahnfleischschwund und Vereiterung des Oberkieferzahnfleisches. Danach begann Hautjucken an den Füßen, das nicht zu bessern war. Seither leidet er auch an Schweißausbrüchen bei geringen Belastungen. Nach Alkoholgenuß tritt ein Lähmungsgefühl im rechten Schultergelenk auf. Vor einem Monat begann unter gleichzeitiger Verstärkung des Juckreizes und der Schweißausbrüche eine Schwellung im Halsbereich.

AZ und EZ erscheinen gut. Lymphknoten tastet man von Kirschkern- bis Eichelgröße in der Regio buccalis, submandibulär, axillär und inguinal. Leber und Milz sind nicht vergrößert. Röntgenologisch findet sich eine dichte Verschattung des oberen vorderen Mediastinums, die von Höhe des Hilus bis über die obere Thoraxappertur nach lateral reicht. Im Szintigramm ist die Speicherung paraaortal links aufgelockert.

Laborwerte:

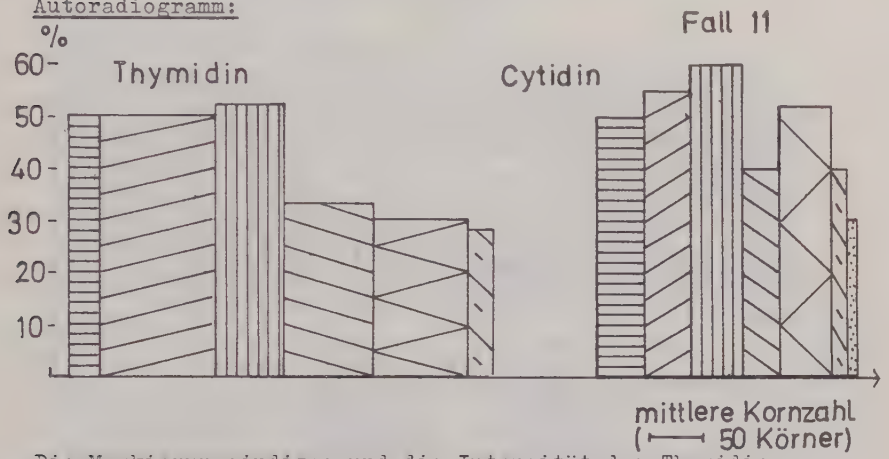
Blutbild: Hb 13,9 g%, Ery 4,35, Hb_E 31,9
Leuko 12 000
Eo 1, Seg 74, Ly 16, Mono 9
7,2 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 48-5-14-14-19
BSG 46/62

Die Tuberkulinreaktion ist bei D 1 negativ.

Ein bohnengroßer Lymphknoten von der linken Halsseite zeigt histologisch eine zerstörte Struktur und starke Vermehrung von Retikulumzellen. Dazwischen reichlich Lymphozyten. Einzelne Epitheloidzellen und einzelne sichere Hodgkin- und Sternberg-Zellen, dabei wenig Eosinophile. Keine Nekrosen oder Vernarbungen. Diagnose: Frische Lymphogranulomatose. Ähnlichkeiten zum Paragranulom sind unsicher wegen des hohen Gehaltes an Retikulumzellen. Zytologisch fällt die große Polymorphie aller retikulären Zellen auf, bei denen sogar die relativ undifferenzierten mehrere vergrößerte blaue Nukleolen tragen können. Bei den differenzierten sind die Reizerscheinungen so vielfältig, daß der Übergang zum vorliegenden hellplasmatischen Typ der Hodgkinzelle mit z.T. fast lymphozytengroßem Nucleolus fließend ist (s.Abb.Seite 70). Die lymphatische Retikulumzelle dagegen zeigt nur schwache Nukleolen und Vakuolen.

Adenogramm: kl undiff 10 / gr undiff 15 / epith 4 / mi diff 49 / histio 29 / gr diff 45 / Hodgkinz 33 / Sternbergz 2 / ly Retz 18 / b Rundz 34 / Plasmobl 26 / Plasmaz 7 / gr Lymph 66 / kl Lymph 490 / py Lymph 120 / Seg 55 / Eo 5 / Baso 2

Autoradiogramm:



Die Markierungsindizes und die Intensität des Thymidin-Einbaues sind höher als in den vorhergehenden Fällen. Basophile Rundzellen, lymphatische Retikulumzellen und Plasmoblasten einerseits und große differenzierte Retikulumzellen und Hodgkinzellen andererseits zeigen ähnlichen Verlauf. Sternberg'sche Riesenzellen sind durchwegs unmarkiert (s. Abb.Seite 7o). Die Cytidin-Markierung verläuft ähnlich wie in den vorhergehenden Fällen.

Fall 12

Bei dem 19-Jahre alten bisher gesunden Mann traten vor 9 Monaten an der linken Halsseite langsam zunehmende Schwellungen auf, dabei war der Patient müde und inappetent. Nach Diagnosestellung aus einer exstirpierten Drüse auf Lymphogranulomatose wurde die linke Halsseite bestrahlt und kurzfristig Endoxan gegeben.

Der Patient ist jetzt praktisch beschwerdefrei, ohne Fieber, Juckreiz oder Alkoholschmerz. Man tastet kirschkerngroße derbe Lymphknoten in den seitlichen Halsweichteilen und rechts supraclaviculär. Röntgenologisch finden sich ausgedehnte Infiltrationen im vorderen und hinteren Mediastinum, von wo sie knotig bis in die untere Halspartie aufsteigen. Die Hilusdrüsen sind nur links etwas vergrößert und verdichtet. Das Tomogramm zeigt, daß mediastinale Tumorprozeß nicht mit dem Bronchialsystem in Verbindung steht.

Laborwerte:

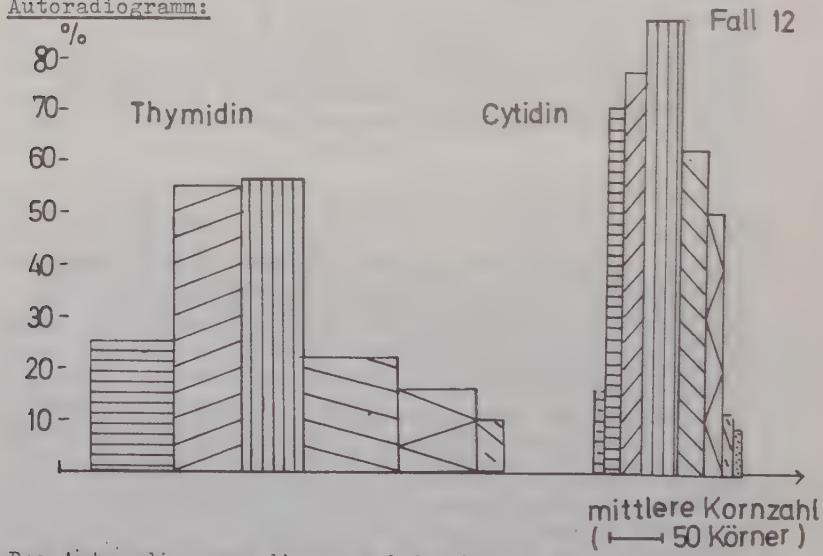
Blutbild: Hb 13,6 g%, Ery 4,91, Hb_E 27,7
Leuko 8 300
Baso 2, Eo 5, Stab 2, Seg 71,
Ly 11, Mono 9
6 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 47-6-12-12-23
BSG 50/91

Tuberkulinreaktion bei D 3 negativ

Das histologische Material von einem zervikalen Lymphknoten zeigt nur eine mäßig Retikulo-histiozytäre Wucherung ohne direkten Anhalt für Lymphogranulomatose. Zytologisch aber finden sich neben kleinen reifen Lymphozyten retikuläre Riesenzellen mit lockerem Chromatingerüst, bizarren Nukleolen und basophilem oder hellem Zytoplasma; sie werden als Reizformen großer differenzierter und lymphatischer Retikulumzellen gewertet, zumal alle Übergänge vorhanden sind. Vereinzelt nur sind die Nukleolen fast lymphozytengroß und prominent, so daß man die Zellen als Hodgkinzellen ansprechen muß.

Adenogramm: kl undiff 4 / gr undiff 23 / epith 1 /
mi diff 40 / histio 4 / gr diff 9 /
Hodgkinz 2 / ly Retz 75 / b Rundz 38 /
Plasmobl 8 / Plasmaz 6 / gr Lymph 79 /
kl Lymph 624 / py Lymph 82 / Seg 2 / Eo 3

Autoradiogramm:



Das Autoradiogramm dieses anbehandelten Falles ist dem vorigen recht ähnlich. Bei etwas geringerer Aktivität der Plasmoblasten führen die lymphatischen Retikulum-

zellen bei fast gleichwertigen basophilen Rundzellen. Die typische Hodgkinzelle liegt in ihrer Thymidin-Markierung niedrig, zeigt aber zum größten Teil Cytidin-Einbau.

Fall 13

Bei der 39-jährigen bisher und jetzt beschwerdefreien Patientin wurde vor 2 Monaten zufällig in der rechten Achsel ein kirschgroßer Lymphknoten bemerkt, exstirpiert und auf Lymphogranulomatose diagnostiziert. Im Bereich der Probeexzision fällt der Patientin in letzter Zeit wieder eine Resistenz auf.
Dort tastet man einen in die Tiefe reichenden Tumor, der auf der Unterlage nicht verschieblich ist. Sonst finden sich keine weiteren Lymphknotenschwellungen.
Bei der operativen Eröffnung der rechten Achsel findet sich ein faustgroßes Paket unter dem M. pectoralis minor.

Laborwerte:

Blutbild: Hb 15 g%, Ery 4,65, Hb_E 33
Leuko 4 500
Stab 3, Seg 70, Ly 23, Eo 3
Mono 1

BSG 25/45

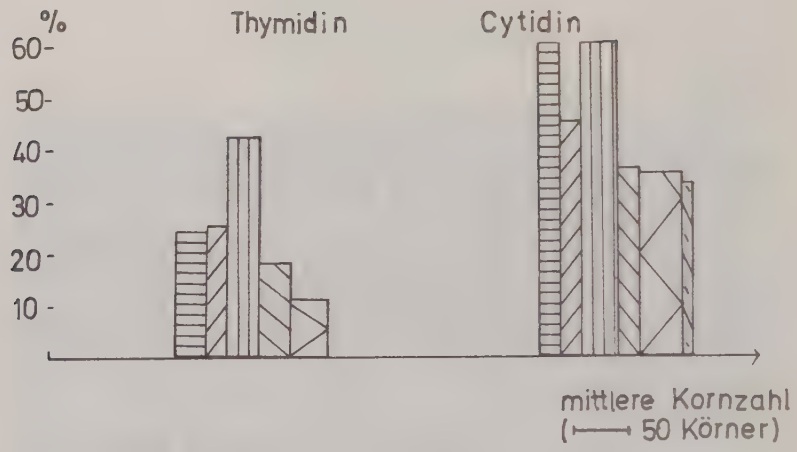
Das exstirpierte Material zeigt histologisch Follikel mit großen Reaktionszentren, nur stellweise etwas undeutliche Follikelstruktur. Unter den zahlreichen Lymphozyten findet man immer wieder sehr geblähte Retikulumzellen mit großen Kernen, lockerer Chromatinstruktur und vergrößerten Nukleolen, die Hodgkinzellen entsprechen. Zytologisch sehen wir vermehrt polymorphe Retikulumzellen. Sie sind z.T. vergrößert und haben große Nukleolen mit deutlichen Übergängen zu Hodgkin- und Sternbergzellen.

Adenogramm: gr undiff 10 / epith 6 / mi diff 40 /
gr diff 34 / Hodgkinz 8 / Sternbergz 6 /
ly Retz 36 / b Rundz 22 / Plasmobl 4 /
Plasmaz 2 / gr Lymph 140 / kl Lymph 620 /
py Lymph 72

Autoradiogramm:

Das Autoradiogramm entspricht im Stufenverlauf den vorhergehenden Fällen. Die Hodgkinzelle liegt am niedrigsten im Markierungsindex. Die hohe Cytidin-Markierung wird vor allem von Plasmoblasten und lymphatischen Retikulumzellen gestellt. Die Hodgkinzelle ist stärker beteiligt als im Thymidin.

Fall 13



Fall 14

Der 31-jährige bisher gesunde Landwirt bemerkte vor 3 Jahren das erste Mal eine hühnereigroße Schwellung der linken Halsseite, sie erschien histologisch als "Lymphosarkom". Bestrahlung und 6 g Endoxan brachten völlige Besserung.
Seit 5 Monaten nimmt der Patient ab und hat zeitweise Fieber, die Leber schwoll bis 3 Qf unter dem Rippenbogen an; eine Blindpunktion ergab einen "nekrotisierend-entzündlich-proliferativen Prozeß, der als Leberlymphogranulomatose zu deuten ist".

Jetzt leidet der stark kachektische Patient an Schmerzen hinter dem Sternum, Alkoholschmerz im rechten Oberbauch und unter dem Thorax, Rückenschmerzen in der unteren Wirbelsäule. Die Leber ist 3 Qf unter dem Rippenbogen derb tastbar, die Milz 1 Qf unter dem Rippenbogen. An Lymphknoten palpiert man einen kirschkerngroßen derbelastischen am hinteren linken Sternocleidomastoideusrand und einen erbsgroßen in der linken Leiste. Röntgenologisch findet sich ein verbreitertes Mediastinum mit Vergröberung und Verdichtung beider Hili und mehrere weiche Rundschatten im linken Unter- und Oberfeld.

Laborwerte:

Blutbild: Hb 11,0 g%, Ery 3,7, Hb_E 29,8
Leuko 7 700
Stab 5, Seg 67, Ly 13, Mono 15
7,0 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 46-6-14-14-20
BSG 50/90

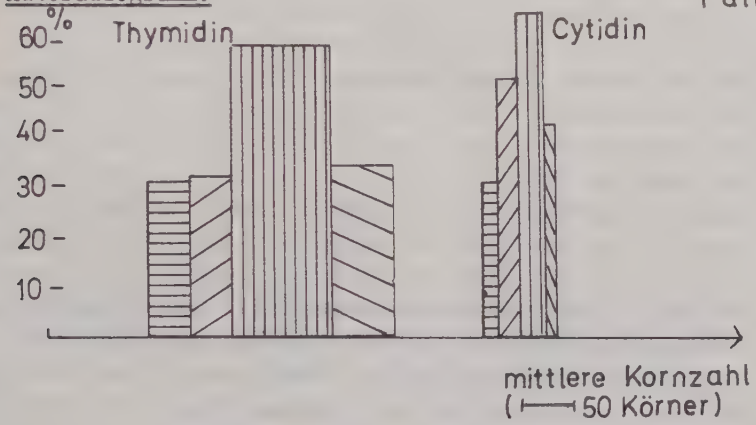
Tuberkulinreaktion bei D 1 negativ

Der Lymphknoten von der Halsseite zeigt histologisch ein Gewebe von zerstörter Struktur. Neben reichlich Lymphozyten massenhaft Retikulumzellen, auch Hodgkinzellen und einige Sternberg'sche Riesenzellen. D.f. retikulumzellreiche Lymphogranulomatose. Zytologisch finden wir in dem inkubierten Material keine Hodgkinzellen, sondern nur unter den großen differenzierten Retikulumzellen und lymphatischen Retikulumzellen Formen bis zu 5-facher Lymphozytengröße mit aber nur undeutlichen Nukleolen.

Adenogramm: kl undiff 27 / gr undiff 13 / epith 2 / mi diff 8 / histio 16 / gr diff 44 / Hodgkinz - / ly Retz 24 / b Rundz 14 / Plasmobl 4 / Plasmaz 4 / gr Lymph 46 / kl Lymph 604 / py Lymph 190 / Seg 4

Autoradiogramm:

Fall 14



Das Autoradiogramm entspricht weitgehend den vorhergehenden, nur die Hodgkinzelle fehlt; die Proliferation wird von lymphatischer Retikulumzelle und großer differenzierter Retikulumzelle getragen.

ZUSAMMENFASSUNG DER MARKIERUNGSERGEBNISSE BEI LYMPHOGRANULOMATOSE

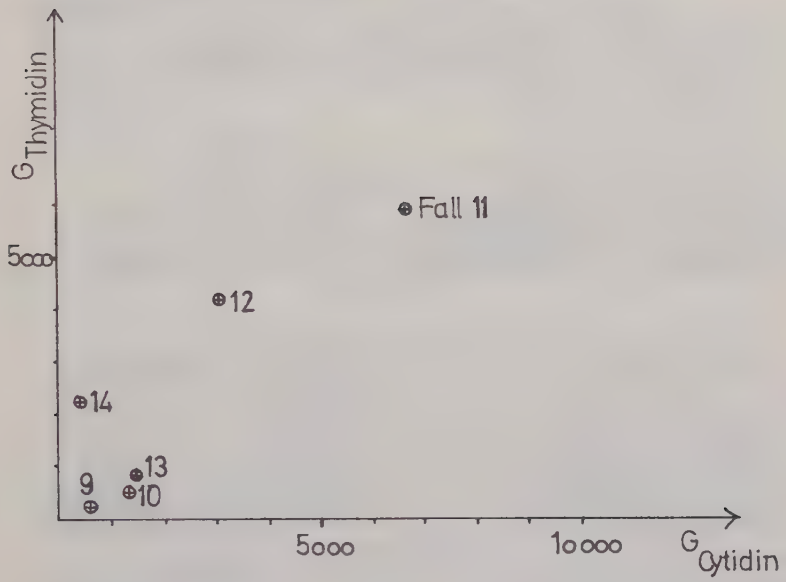
Auch in allen untersuchten Fällen von Lymphogranulomatose hat die lymphatische Retikulumzelle den höchten Thymidin-Markierungsindex, meistens vor der basophilen Rundzelle oder den Plasmoblasten und der großen differenzierten Retikulumzelle. Fast immer ist auch die mittlere differenzierte

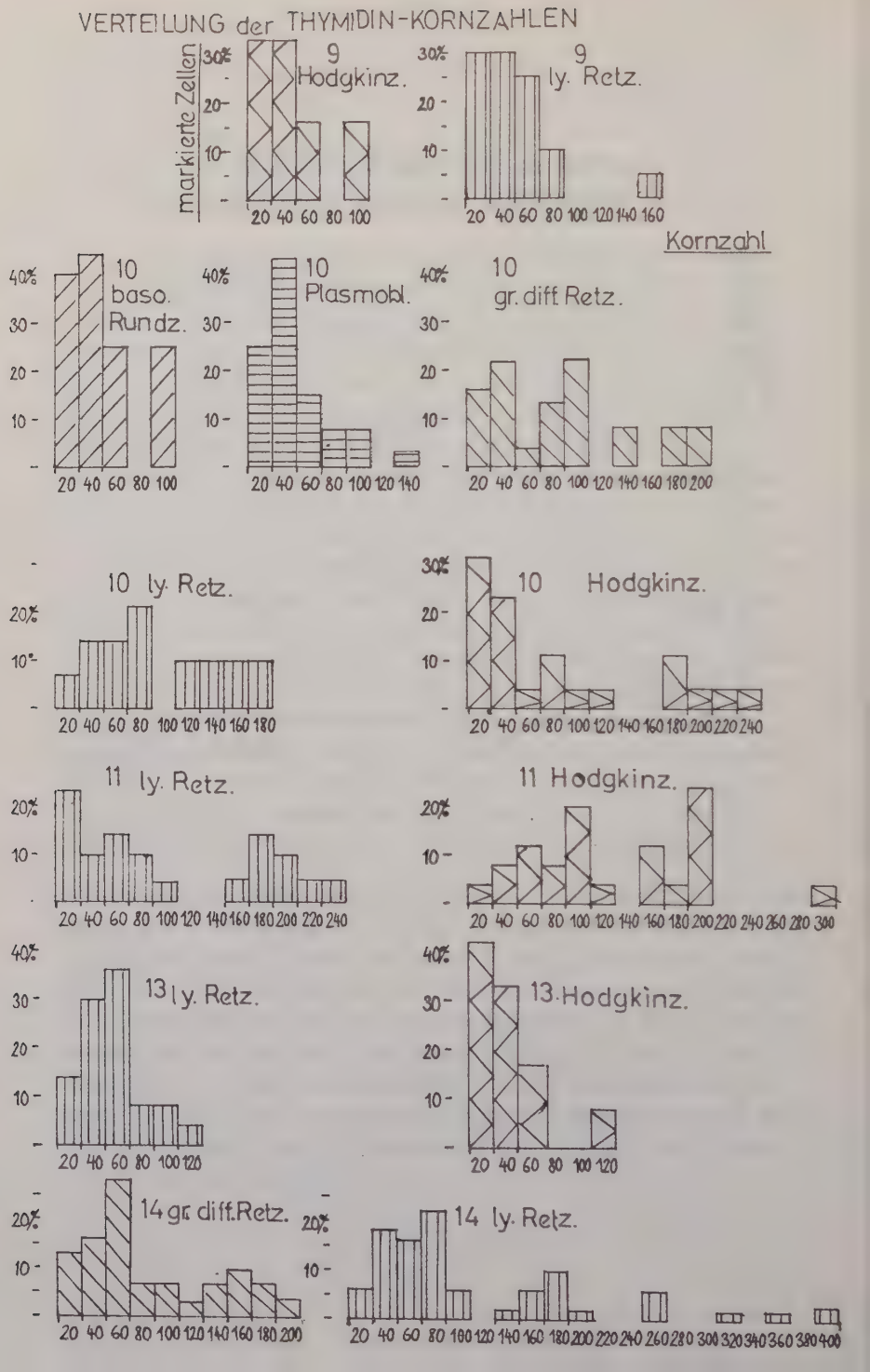
Retikulumzelle geringgradig markiert. Die Hodgkinzelle hat in allen untersuchten Fällen den geringsten Markierungsindex der großen Zellen. Meist liegen ihre Werte sehr nahe bei denen der großen differenzierten Retikulumzellen. Sternberg'sche Riesenzellen sind mit H^3-Thymidin nie markiert!

In der Cytidin-Markierung ist die Verteilung ähnlich wie bei der Hyperplasie. Besonders auffallend ist die starke Intensität bei der Hodgkinzelle, die z.T. nach Index und Intensität in der Cytidin-Markierung führend ist. Sternberg-Zellen sind hier unregelmäßig und gering markiert. Die Cytidin-Markierung kleiner Lymphozyten hob sich nie deutlich vom Nulleffekt (2 - 3 Körner pro Zelle) ab.
Bei den Werten für die Gesamtaktivität (s.Abb.Seite 7o) zeigen sich höhere Werte und eine größere Streubreite über die Thymidinachse. Das Cytidin- Thymidin-Verhältnis ist bei den einzelnen Fällen ähnlich, so daß sie fast auf einer Geraden im Koordinatenkreuz liegen. Niedrig in Thymidin und Cytidin liegt der klinisch blande Fall 9. Von den Fällen 10 und 13 heben sich Fall 12 als auch klinisch sehr proliferativ und 11 als stürmischer Verlauf mit entsprechenden Laborwerten deutlich ab. Diese hohe Thymidin-Gesamtaktivität kommt durch intensiven Einbau aller großen Zellen zustande; im Fall 12 besonders bei der lymphatischen Retikulumzelle (hoher Anteil im Adenogramm und hoher Index), in Fall 11 auch durch hohe Beteiligung und Anzahl von Hodgkinzellen.

Die Thymidinkornzahlgruppen stellten sich für alle Zelltypen außer der lymphatischen Retikulumzelle und der Hodgkinzelle in eingipfligen Blöcken dar. Nur in Fall 10 zeichnet sich eine Spaltung auch bei Plasmoblasten, basophilen Rundzellen und großen differenzierten Retikulumzellen ab (s. Seite 44); ausgeprägt ist sie bei lymphatischer Retikulumzelle und Hodgkinzelle. Starke Aufspaltung bei diesen Zellen zeigt auch der stürmisch verlaufende Fall 11, während sie in den ruhigen Fällen 9 und 13 gering ist. In Fall 14 erreichen einige Zellen Extremwerte.

Verteilung der Gesamtaktivitäten
bei den Fällen von Lymphogranulomatose




VERTEILUNG der THYMIDIN-KORNZAHLEN
markierte Zellen
9 Hodgkinz.
9 ly. Retz.
Kornzahl
10 baso. Rundz.
10 Plasmobl.
10 gr. diff Retz.
10 ly. Retz.
10 Hodgkinz.
11 ly. Retz.
11 Hodgkinz.
13 ly. Retz.
13 Hodgkinz.
14 gr. diff. Retz.
14 ly. Retz.

3. Lymphadenosen

Fall 15

Der 71-jährige Patient leidet seit 4 Jahren an zunehmender Müdigkeit und Gewichtsverlust, eine Leukozytose wurde festgestellt und seit einem halben Jahr mit Endoxan (1 x 50 mg/die) behandelt.
Der deutlich anaemische Patient zeigt Suggilationen an Armen und Handrücken. In beiden Axillen tastet man je einen kirschgroßen Lymphknoten, die Leber steht derb-konsistent 2 Qf unter dem Rippenbogen, die Milz ist deutlich palpabel.

Laborwerte:

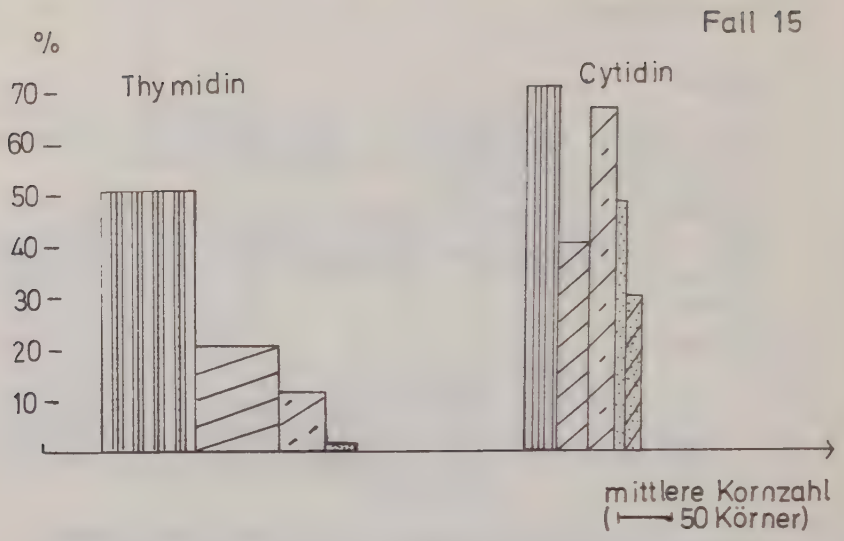
Blutbild: Hb 12,3 g%, Ery 2,95, Hb_E 41,6
Leuko 8 400
Baso 1, Eo 1, Stab 3, Seg 18, Ly 77
die Lymphozyten sind zu 77 % PAS +
5,9 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 55-6-16-11-12
BSG 26/61

Ein aus der linken Axilla exstirpierter bohnengroßer Lymphknoten zeigt histologisch eine völlig aufgehobene Struktur, so daß das Gewebe aus gleichmäßig verteilten, überwiegend reifen Lymphozyten aber auch gehäuften Lymphoblasten besteht. Stellenweise findet man auch Retikulumzellen. Die Lymphozyten lassen Bindegewebssepten und Kapsel nicht mehr erkennen. Diagnose: Lymphadenose.
Zytologisch (s.Abb.Seite 71) finden wir neben den Lymphozyten große basophile z.T. eingebuchtete Zellen von retikulärer Chromatinstruktur mit gelegentlich mehreren Nukleolen. Sie müssen als atypische lymphatische Retikulumzellen bewertet werden; mittelgroße basophile Zellen dieser Art ordnen wir als atypische Lymphoblasten in die Rubrik der mittleren differenzierten Zellen ein. Die Fülle dieser Elemente spricht für eine unreifzellige Lymphadenose. Neben diesen basophilen Elementen finden sich hellkernige differenzierte Retikulumzellen vermehrt.

Adenogramm: kl undiff 5 / gr undiff 8 / epith - /
mi diff 130 / histio 18 / gr diff 27 /
ly Retz 74 / gr Lymph 47 / kl Lymph 641 /
py Lymph 50

Autoradiogramm:

Im Autoradiogramm zeigen die lymphatischen Retikulumzellen einen starken Thymidineinbau, weit darunter liegen große differenzierte und die atypischen mittleren differenzierten Zellen. Zu 1 % markierten sich auch große Lymphozyten. Mit Cytidin sind nach der lymphatischen Retikulumzelle die atypischen mittleren stark markiert. Besonders auffällig ist eine relativ hohe Markierung großer und auch kleiner Lymphozyten!



Fall 16

Bei dem 57 Jahre alten Patienten wurde vor 2 Jahren eine apfelgroße Mediastinalverschattung bemerkt; die damaligen Blut- und Knochenmarksbefunde reichten nicht zu einer Diagnose auf Lymphadenose aus. Inzwischen wurden zervikal, axillär und inguinal multiple bis pflaumengroße Lymphknoten mäßig-dero und indolent tastbar.

Laborwerte:

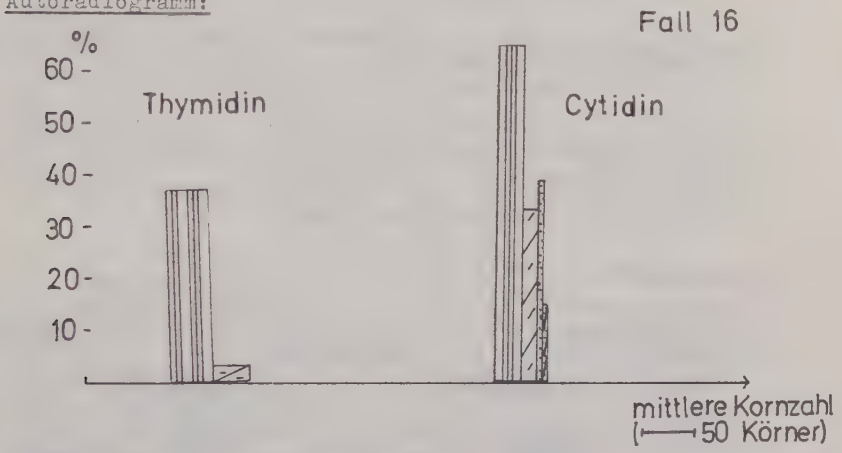
Blutbild: Hb 14,3 g%, Ery 4,29, Hb_E 33,7
Leuko 24 300
Seg 20, Ly 79, Mono 1
die Lymphozyten sind zu 92 % PAS + Follikellymphozyten.
6,7 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 63-4-7-10-16
BSG 5/10

Ein exzidierter Lymphknoten aus der Axilla zeigt histologisch eine lymphozytenreiche Zellwucherung bei zerstörter Struktur. Herdförmig liegen größere lymphoblastenartige Formen zwischen Lymphozyten. Immer wieder finden sich typischere Lymphoblasten. Die Sinus sind eng, Keimzentren fehlen, die Kapsel ist von Lymphozyten infiltriert. Diagnose: wahrscheinlich Frühstadium einer Lymphadenose, denn für eine Hyperplasie wäre das Bild zu monoton, für eine reaktive Lymphozytose ist die Zerstörung der Sinus ungewöhnlich. Zytologisch (s.Abb. Seite 71) finden wir neben den nukleolentragenden unreifen und reifen Lymphozyten eine Fülle basophiler

mittelgroßer Zellen mit unregelmäßig dichten, z.T. nukleolenhaltigen, retikulären Kernen, die als atypische Lymphoblasten neben atypischen lymphatischen Retikulumzellen mit vakuolisiertem Plasma, wulstiger Kernstruktur und z.T. großen blauen Nukleolen das Bild einer unreifzelligen Lymphadenose ausmachen.

Adenogramm: kl undiff 2 / gr undiff 16 / mi diff 159 / histio 8 / gr diff 4 / ly Retz 32 / gr Lymph 327 / kl Lymph 360 / py Lymph 95 / Baso 1

Autoradiogramm:



Im Thymidin-Autoradiogramm führen die atypischen lymphatischen Retikulumzellen bei geringer Anzahl im Adenogramm. Daneben sind nur noch die atypischen Lymphoblasten gering markiert, große Lymphozyten aber nicht. Beim Cytidin fällt wiederum auf, daß sich neben großen auch kleine Lymphozyten markieren.

Fall 17

Bei dem 62-jährigen Patienten wurde vor 5 Jahren aus dem peripheren Blutbild eine chronische Lymphadenose diagnostiziert. Die Leukozytose ist wenig ausgeprägt, max. um 30 000 bei gleichzeitiger Hypo-Gamma-Globulinämie. Kurzdauernde rezidivierende Halslymphknotenschwellungen. Infektanfälligkeit. Vor 6 Monaten schwollen die Halslymphknoten an, die Schwellung ging zurück, aber vor 4 Monaten trat sie erneut auf.
Bei dem kräftigen Patienten tastet man beiderseits zervikal kirsch- bis pflaumengroße weichere Lymphknoten, axillär bis walnußgroße multiple Schwellungen, inguinal beiderseits erbsgroße derbe Lymphknoten. Die Milz ist derb um etwa 2 Qf verbreitert, die Leber konsistenzvermehrt um 1 Qf. Der Hilus erscheint röntgenologisch unauffällig.

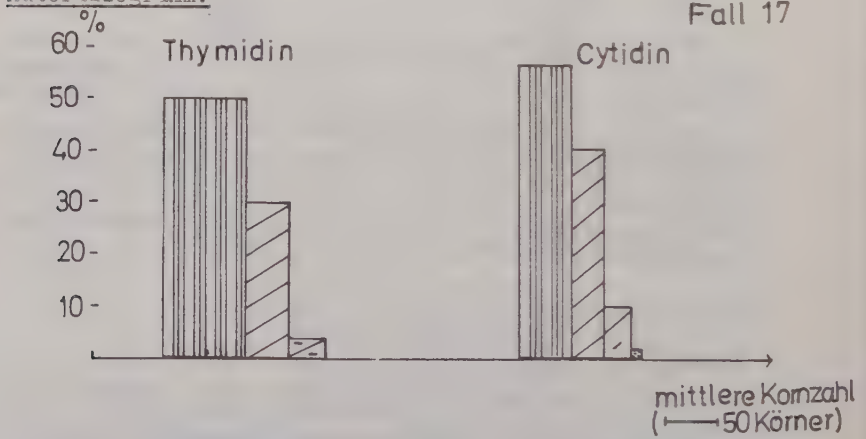
Laborwerte:

Blutbild: Hb 14,6 g%, Ery 4,7, Hb_E 36,5
Leuko 14 500
Baso 1, Eo 1, Mono 2, Stab 2,
Seg 29, Ly 59
lymphatische Reizform 6
6,8 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 67-5-13-10-5
Im Knochenmarkspunktat finden sich zu 51 % häufig kleine reife Lymphozyten. Manchmal auch unreife mit lockerem Kern, was einer lymphatischen Infiltration entspricht.

Histologisch zeigt ein inguinaler Lymphknoten völlig aufgehobene Follikelstruktur, er ist dicht voller Lymphozyten, die z.T. auch die Organkapseln durchsetzen. Diagnose: Lymphadenose. Zytologisch (s.Abb.Seite 71) fallen neben überwiegend kleinen reifen und unreifen Lymphozyten mit helleren Nukleolen, größere unregelmäßig strukturierte atypische lymphatische Retikulumzellen und basophile dichtkernige Lymphoblasten auf. Davon abzugrenzen sind große hellplasmatische retikuläre Zellen.

Adenogramm: mi diff 34 / gr diff 12 / ly Retz 12 /
gr Lymph 200 / kl Lymph 590 / py Lymph 150

Autoradiogramm:



Bei dieser chronischen Lymphadenose in klinisch derzeit nicht aktivem Stadium ist die Thymidin-Aktivität der lymphatischen Retikulumzellen höher als im vorhergehenden Fall. Die im Adenogramm ebenfalls nur wenig vertretenen großen differenzierten Retikulumzellen zeigen auch starke Markierung. Demgegenüber liegt sie bei den Lymphoblasten mit 4 % markierten sehr niedrig. Am Cytidineinbau sind auch große Lymphozyten in geringem Prozentsatz beteiligt.

Fall 18

Bei dem 63 Jahre alten Patienten traten erstmals vor 13 Jahren bei gleichzeitiger Müdigkeit und Leistungsnachlaß Lymphknotenschwellungen an Achseln und Leiste auf. Eine exstirpierte Drüse zeigte schon damals das Bild einer lymphatischen Leukämie. Seit drei Jahren haben sich die Leisten-Lymphknoten vergrößert, der Patient fühlt sich ständig müde und abgeschlagen und hat Schmerzen in der gesamten Muskulatur.
Bei dem im AZ und EZ reduzierten Patienten tastet man bis walnußgroße Lymphknoten derb-indolent zervikal, axillär und inguinal. Die Leber überragt den Rippenbogen um Handbreite, die Milz um 8 Qf. Das Lymphknoten-Szintigramm zeigt die subinguinalen, inguinalen, pelvinen und paraortalen Lymphknoten erheblich vergrößert mit teilweisen Aktivitätsausfällen.

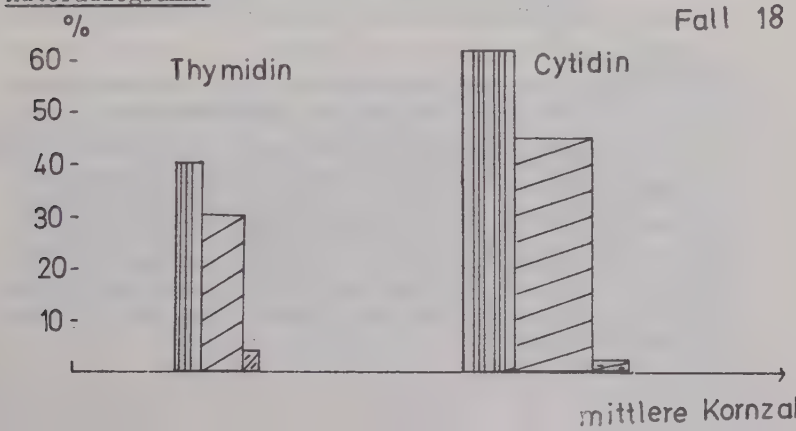
Laborwerte:

Blutbild: Hb 10,2 g%, Ery 3,26, Hb_E 31,3
Leuko 42 800
Seg 1, Ly 99
6,1 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 65-4-13-11-7

Im Knochenmarkspunktat finden sich fast ausschließlich kleine reife Lymphozyten. Ein exzidierter Inguinallymphknoten zeigt histologisch eine von kleinen reifen Lymphozyten zerstörte Struktur mit Infiltration der Kapsel. Zytologisch finden sich nur sehr vereinzelt zwischen den reifen Lymphozyten größere engplasmatisch-basophile Zellen, die auch hier als atypische lymphatische Retikulumzellen gedeutet werden. Daneben kleinere Elemente dieser Art (= mittlere differenzierte Retikulumzelle) und einige größere differenzierte Retikulumzellen mit strähnigem Chromatin und schwachblauen Nukleolen.

Adenogramm: kl undiff 5 / gr undiff 4 / mi diff 24 /
histio 2 / gr diff 3 / ly Retz 14 /
gr Lymph 36 / kl Lymph 900 / py Lymph 15

Autoradiogramm:



Im Autoradiogramm dieser reifzelligen Lymphadenose fällt der relativ hohe Markierungsindex der lymphatischen Retikulumzellen und großen differenzierten Retikulumzellen auf. Die Cytidin-Markierung ist bei gleichem Gefälle gegenüber der Thymidin-Markierung gesteigert. Ebenso wie bei Thymidin sind keine Lymphozyten beteiligt.

Fall 19

Bei dem 50 Jahre alten Patienten kam es vor 3 1/2 Jahren zu solitären Lymphknotenschwellungen, die seit einem Jahr bei gleichzeitiger Milz- und Leberschwellung multipel werden.
Man tastet bei dem abgeschlagen wirkenden, anaemischen Patienten multiple indolente harte Lymphknotenpakete nuchal, axillär, an den Oberarmen und in den Leisten. Die Halsgefäße sind gestaut. Leber 3 Qf unter Rb, Milz 4 Qf.

Laborwerte:

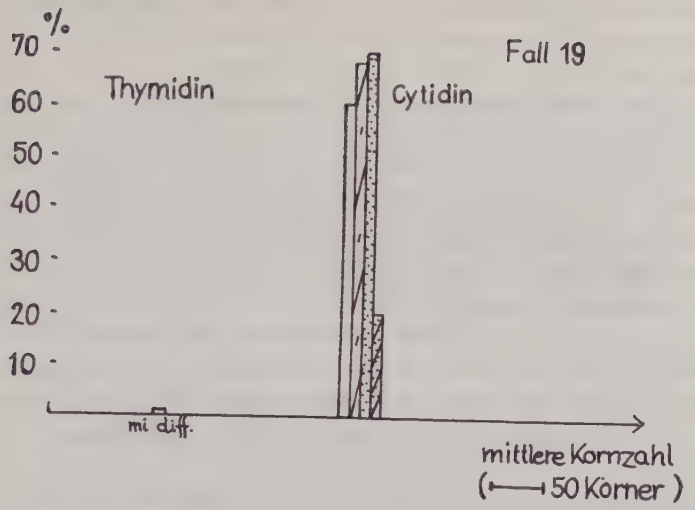
Blutbild: Hb 9,6 g%, Ery 3,03, Hb_E 31,7
Leuko 2 500
Eo 6, Stab 34, Seg 30, Ly 24, Mono 6
6,5 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 60-4-11-10-15

Ein exstirpierter inguinaler Lymphknoten zeigt histologisch eine völlige Aufhebung der Struktur durch dichtliegende lymphozytäre Zellen, zwischen denen nur stellenweise Retikulumzellen auffallen. Septen und Kapsel sind von den lymphoiden Zellen durchsetzt. Diagnose: Lymphadenose. Zytologisch (s.Abb.Seite 71) finden wir keine der typischen lymphatischen Retikulumzellen oder großen differenzierten Retikulumzellen, sondern neben den vorherrschenden reifen kleinen Lymphozyten nur etwas größere mit zentralem hellen Nucleolus und vereinzelte basophile mittlere differenzierte Retikulumzellen. Daneben fallen undifferenzierte Retikulumzellen auf.

Adenogramm: kl undiff 6 / gr undiff 17 / mi diff 18 / histio 1 / gr diff 3 / b Rundz 1 / Plasmaz 1 / gr Lymph 101 / kl Lymph 848 / py Lymph 5

Autoradiogramm:

In den Thymidinpräparaten fanden wir nur 1 % der basophilen mittleren differenzierten Retikulumzellen (= Lymphoblasten) markiert. Bei dem gutartigen klinischen Verlauf dieser langandauernden Lymphadenose muß das nicht unbedingt ein Artefakt sein, obwohl wir keine Schlüsse daraus zu ziehen wagen. An der Cytidin-Markierung sind in hohem Prozentsatz bei geringer Intensität erstmals große undifferenzierte Retikulumzellen neben Lymphoblasten und großen und kleinen Lymphozyten beteiligt. Durch das Fehlen der großen und Hervortreten der kleinen und mittleren Zellen hebt sich dieser Fall also von den vorhergehenden ab.

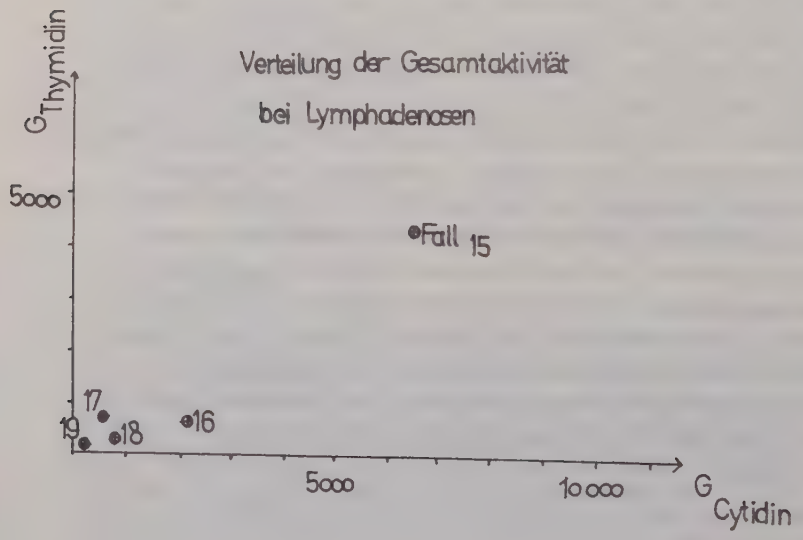


ZUSAMMENFASSUNG DER MARKIERUNGSERGEBNISSE
BEI LYMPHADENOSEN

Insgesamt ist die Markierung bei Lymphadenosen auf wenige Zelltypen beschränkt. In allen Fällen markiert sich eine spezifische etwas atypische lymphatische Retikulumzelle maximal mit Thymidin und Cytidin vor großen differenzierten Retikulumzellen oder atypischen Lymphoblasten. Eine größere Häufigkeit von lymphatischen Retikulumzellen und besonders von Lymphoblasten im Adenogramm und starke Thymidin-Markierung dieser Zellen grenzt die morphologisch unreifzellige Form der Lymphadenose von der reifzelligen ab. Als Gemeinsamkeit aber verbindet die Fälle 15 und 17 das Zusammentreffen eines hohen Thymidin-Markierungsindex der lymphatischen Retikulumzelle mit ausgesprochen geringer absoluter Lymphozytose des peripheren Blutes.

Cytidineinbau findet bei den unreifzelligen Fällen in allen Zellen statt, bei den Lymphozyten der reifzelligen kann er fehlen. In den Fällen 17 und 18 treffen sehr niedrige Gamma-Globulinwerte mit fehlender Lymphozytenmarkierung zusammen. In der Gesamtaktivität (s.Abb. unten) liegen die klinisch ruhig verlaufenden reifzelligen Fälle 17, 18 und 19 mit niedrigen Werten dicht beieinander und abgesetzt von den unreifzelligen Fällen 15 und 16. Die hohe Thymidinaktivität von 15 beruht auf dem starken Anteil lymphatischer Retikulumzellen (74 Promill), die vergleichsweise hohe Cytidinaktivität der Fälle 15 und 16 auf den zusätzlich markierten großen und kleinen Lymphozyten mit ihren hohen Werten im Adenogramm.

Bei den Kornklassen waren nur die Thymidinwerte der lymphatischen Retikulumzellen der Fälle 15, 16 und 17 nach rechts gestreut gespalten. Im Cytidin zeigte die besonders stark einbauende lymphatische Retikulumzelle des Falles 18 eine Streuung in hohe Klassen.



4. Retikulosarkome

Fall 20

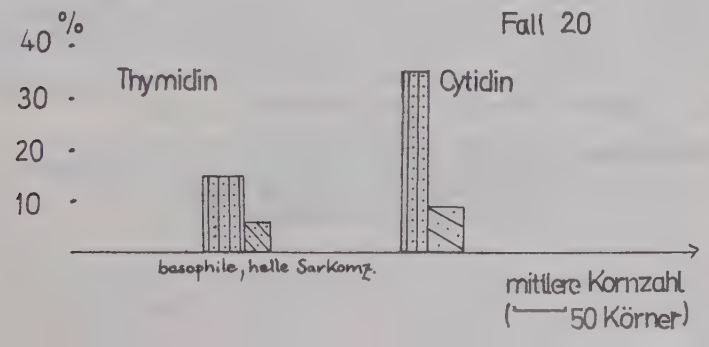
Bei dem 72-jährigen, früher gesunden Patienten traten innerhalb von 6 Wochen unter Müdigkeit und 10 kg Gewichtsabnahme große Tumoren an der Brustseite, am Beckenkamm und in der Leistengegend auf.
Man tastet je einen faustgroßen, weich-elastischen Tumor rechts-supraklavikulär, axillär und am Beckenkamm, und einen apfelgroßen rechts-inguinal.
Röntgenologisch ist das rechte Mittel- und Oberfeld der Lunge durch einen massiven Weichteiltumor eingetrübt. Im Lymphknotenszintigramm sieht man subinguinal, pelvinal und paraaortal deutliche Aktivitätsausfälle.

Laborwerte:
Blutbild: Hb 14,3 g%, Ery 4,45, Hb_E 32,1
Leuko 1 100
Baso 1, Eo 3, Stab 2, Seg 71,
Lympho 16, Mono 2
6,7 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 43-5-12-13-die Gammazacke ist zweigipflig mit 11 und 16 rel.%
BSG 40/67

Die Exzision vom Beckenkamm bringt ein im Durchschnitt grau-zerfließendes Konglomerat, das histologisch aufgehobene Lymphknotenstruktur mit Ersatz durch teilweise nekrotisches zellreiches Gewebe zeigt. Die Zellen sind zytoplasmareich mit runden Kernen und vergrößerten Nukleolen. Diagnose: Retothelsarkom. Zytologisch fällt die große Polymorphie der überwiegend runden drei lymphozytengroßen Zellen mit tiefbasophilem Zytoplasma und unregelmäßig gebuchteten, stets mindestens zwei blaue Nukleolen tragenden Kern auf. Öfters liegen sie auch nacktkernig und doppelkernig vor, wobei die Teilkerne jeweils lymphozytengroß sind. Formen mit etwas hellerem Plasma und pyroninophilerem Kern werden gesondert gezählt.

Adenogramm: gr undiff 11 / Epitheloid-Zelle 1 / helle Sarkom-Z. 180 / basophile Sarkom-Z. 800 / kleine Lympho 8

Autoradiogramm:



Der Markierungsindex ist überraschend niedrig. Die dunklen Sarkomzellen haben einen höheren als die hellen. Die doppelkernigen unter den basophilen Sarkomzellen waren zu 7 % mit durchschnittlich 15 Körnern pro Kern markiert bei etwa gleicher Kornzahl in jedem Einzelkern.

Boikrise:

Unter insgesamt 5,6 g Endoxan erfolgte ein eindrucksvoller Rückgang der Tumoren und Remission des Gesamtzustandes, so daß der Patient zwei Monate nach unserer Untersuchung entlassen wurde. In der Elektrophorese war zu diesem Zeitpunkt der Alpha2-Wert normalisiert und die gespaltene Gammazacke durch eine Zacke von 18 rel% ersetzt.

Fall 21

Bei dem 55 Jahre alten Patienten war vor einem Dreivierteljahr nach Unterbauchbeschwerden ein Ileocoecal-Tumor operiert und als Retothelsarkom von fibrillärem Bau diagnostiziert worden. Er blieb zunächst ohne Therapie.

Seither sind in der rechten Leiste, an der rechten Brustseite und am Nacken kirschgroße Schwellungen aufgetreten. Röntgenologisch sind die Hili frei von Infiltraten.

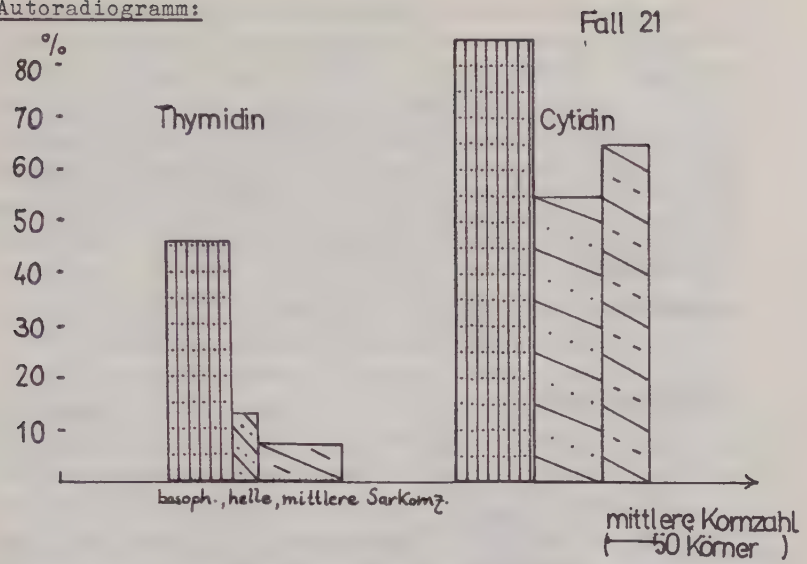
Laborwerte:

Blutbild: Hb 13,8 g%, Ery 4,20, Hb_E 32,9
Leuko 8 600
Baso 1, Eo 2, Stab 5, Seg 62, Lympho 30
6,5 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 47-5-14-16-18
BSG 35/60

Ein kirschgroßer Lymphknoten von der rechten Brustseite zeigt histologisch eine zerstörte Struktur. Stark polymorphe Wucherungen von rundlichen bis ovalen Zellen mit schmalem basophilem Zytoplasma und hellen Kernen. Dazwischen locker eingestreute Gitterfasern und Gefäße. Ziemlich reichlich Mitosen. Diagnose: Retikulosarkom.
Zytologisch fällt die große Variationsbreite dieses Zelltyps von zwei Lymphozytendurchmessern bis zur Größe von vier Lymphozyten auf. Der Kern ist unregelmäßig begrenzt, z.T. stark gebuchtet. Lockere Chromatinstruktur mit mehreren blassen Nukleolen findet sich bei Zellen mit schwächer basophilem Plasma, die als helle Sarkomzellen ausgewertet werden. Morphologisch erinnern sie an große differenzierte Retikulumzellen. Dichteres dunkles Chromatin von unruhiger Schattierung haben tiefer basophile Typen, die oft lymphatischen Retikulumzellen ähneln und als basophile Sarkomzellen gewertet werden (s.Abb.Seite 71).

Adenogramm: kl undiff Retz 3 / gr undiff Retz 21 /
mi diff Retz 272 / histio 5 / helle Sarkomz 190 /
basoph. Sarkomz 46 / gr Lympho 52 /
kl Lympho 410 / Plasmoblast 1

Autoradiogramm:



Das Autoradiogramm zeigt eine starke Markierung der basophilen Sarkomzellen und eine weit geringere der hellen und mittelgroßen Formen. An der Cytidinmarkierung sind alle Sarkomzellen intensiv beteiligt und überragen damit die Thymidinwerte.

Fall 22

Bei dem 65-jährigen Patienten trat vor Eindreivierteljahren erstmals eine rote Fleckung des Gesichts auf, vor 8 Monaten schwollen das Gesicht und gleichzeitig die Lymphknoten des ganzen Körpers an. Man diagnostizierte aus einem Hautexzidat eine Retikulose der Haut.

Der Patient zeigt über dem gesamten Integument verstreut dicht liegende rote, harte Papeln. Submandibulär, axillär und nuchal tastet man bis walnußgroße, harte, verschiebliche und schmerzlose Lymphknoten; in der Leistengegend ist beiderseits ein zitronengroßer nichtverschieblicher Tumor prominent. Die Milz wird derb konsistent um Handbreite vergrößert palpabel.

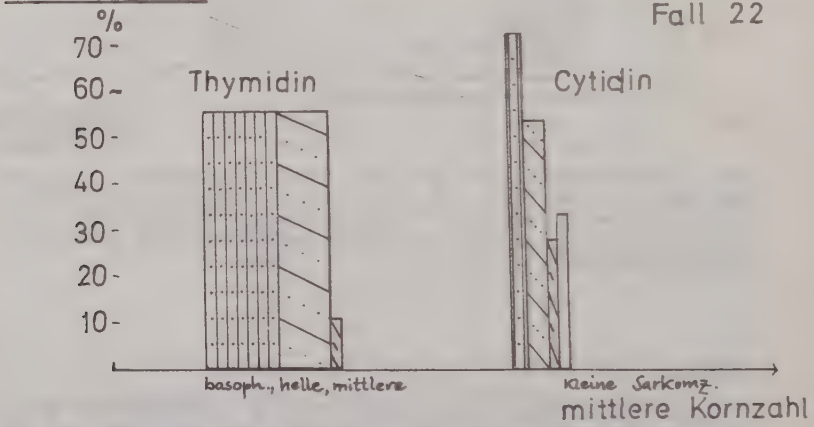
Laborwerte:

Blutbild: Hb 16 g%, Ery 5,5, Hb_E 35
Leuko 19 200
Eo 6, Seg 40, Lympho 33, Mast-Z 17
6,5 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 45-6-17-16-16
BSG 46/69

Ein Lymphknoten von der linken Halsseite zeigt histologisch in aufgehobener Lymphknotenstruktur neben lymphozytenartigen Zellen Inseln kleiner Retikulumzellen, die in der Silberfärbung ein argyrophiles Netz um sich haben.
Diagnose: Retikulosarkom. Zytologisch haben die Retikulumzellen etwa dreifache Lymphozytengröße, sind teils hellkernig bei dichter Chromatinstruktur und hellem Plasma, teils dunkelkernig mit etwas basophilem Plasma; Nukleolen sind nie deutlich prominent. Die lymphozytären Zellen mittlerer Größe sind so untypisch mit homogenem polymorphkantigem Kern und kaum sichtbarem Plasmasaum, daß wir sie als atypische, mittelgroße Zellen einordnen.

Adenogramm: undiff Retz 12 / Epitheloid-Z 2 /
mittlere Zellen 826 / helle Sarkom-Z 88 /
basophile Sarkom-Z 64 / Eo 4 / Baso 4

Autoradiogramm:

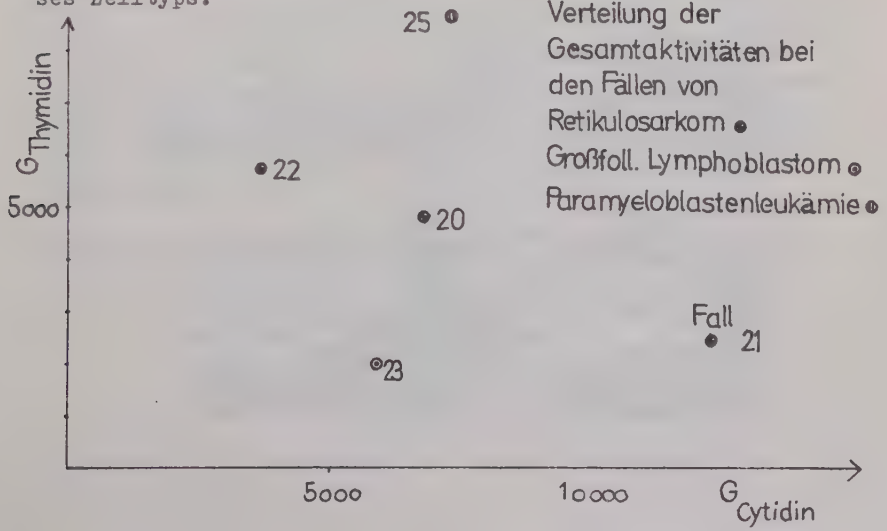


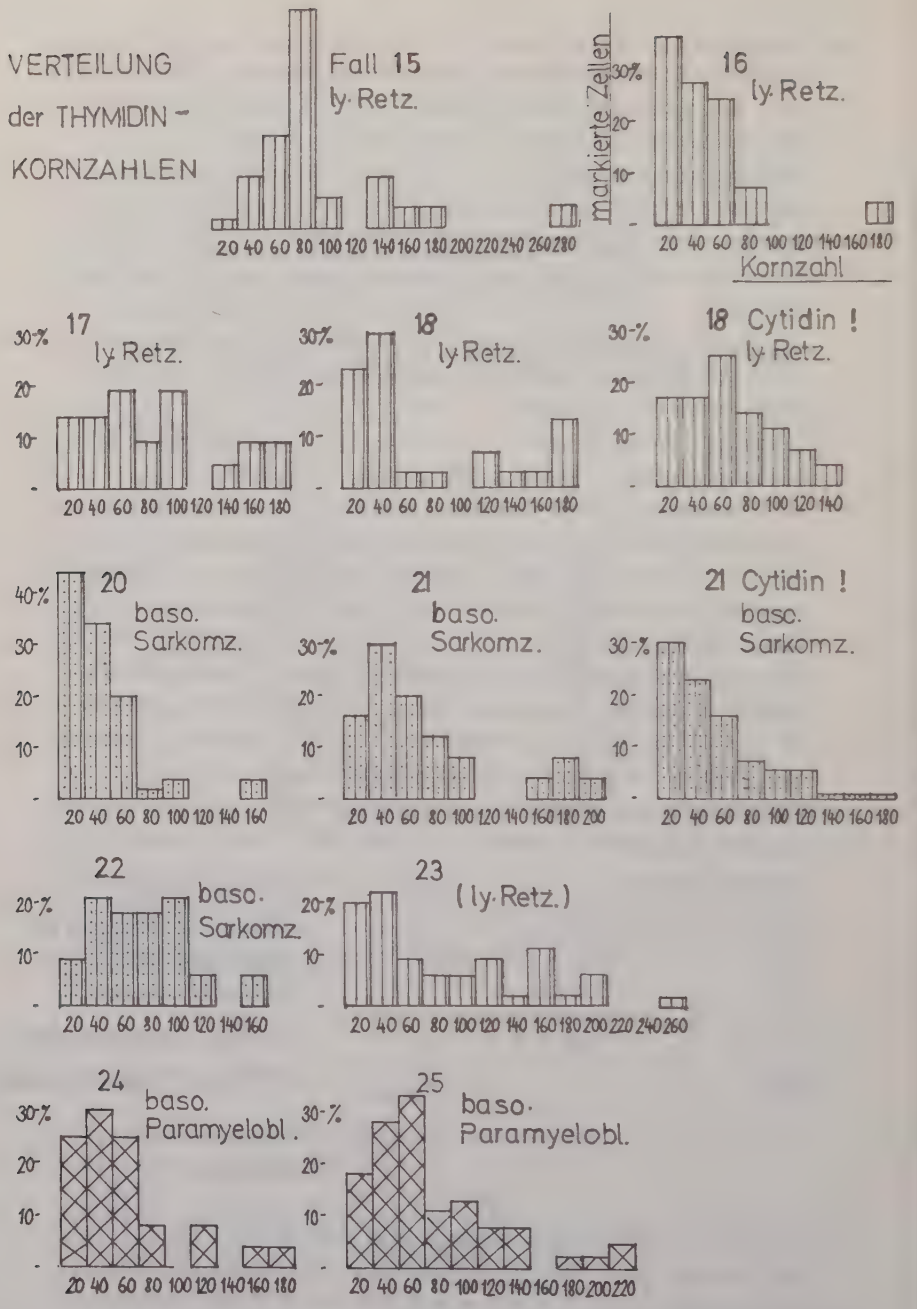
Das Autoradiogramm zeigt eine starke und gleich hohe Thymidinmarkierung von hellen und basophilen Sarkomzellen bei geringer Aktivität der mittleren Zellen. Die Cytidinaktivität ist in diesem Fall weniger intensiv als der Thymidineinbau.

ZUSAMMENFASSUNG DER MARKIERUNGSERGEBNISSE BEI RETIKULOSARKOMEN

Die beschriebenen Retikulosarkome sind nicht nur zytologisch, sondern auch autoradiographisch durch wenige Zelltypen gekennzeichnet. Insgesamt fällt das niedrige Niveau der Thymidin-Markierung auf, das in allen Geschwulstlymphknoten höher lag. Dabei ergibt sich ein reziprokes

Verhältnis von Häufigkeit großer Sarkomzellen im Adenogramm zu ihrem Markierungsindex mit Thymidin: große Zellzahl bei kleinem Index in Fall 20, abnehmende Zahl bei steigendem %-Satz markierter in Fall 21 und 22.
Während morphologisch die verschiedenen Sarkomzellen nur als Variationen eines Grundtypes erscheinen, zeigen sie deutlich funktionelle Unterschiede:
Am relativ aktivsten im Thymidineinbau ist die basophile Zellform, die z.T. an die lymphatische Retikulumzelle erinnert. Meist nur halb so stark und häufig markiert sich die hellere Sarkomzelle, die oft der großen differenzierten Retikulumzelle ähnelte. Wenig aktiv ist die mittelgroße Sarkomzelle. Im Zytidineinbau herrscht das gleiche Gefälle, wenn auch weniger ausgeprägt.
Die Gesamtaktivität (s. Abb. unten) liegt trotz des durchschnittlich sehr niedrigen Markierungsindex (z.B. Fall 20) durch die große Anzahl von Zellen des markierenden Typs hoch. In Fall 21 ist sie bei klinisch langsamem Verlauf extrem zur Cytidinseite verschoben, da fast alle Sarkomzellen Cytidin einbauen. Die mit hochgradigen Lymphknotenschwellungen einhergehenden Fälle 22 und 20 haben hohe Thymidinaktivität. Breite Streuung und Aufspaltung der Thymidin-Kornklassen zeigen nur die basophilen Sarkomzellen, am deutlichsten in Fall 21; er hat auch die weiteste Streuung der Cytidinwerte dieses Zelltyps.




VERTEILUNG
der THYMIDIN -
KORNZAHLEN
Fall 15
ly. Retz.
markierte Zellen
16
ly. Retz.
Kornzahl
17
ly. Retz.
18
ly. Retz.
18 Cytidin !
ly. Retz.
20
baso.
Sarkomz.
21
baso.
Sarkomz.
21 Cytidin !
baso.
Sarkomz.
22
baso.
Sarkomz.
23
(ly. Retz.)
24
baso.
Paramyelobl.
25
baso.
Paramyelobl.

5. Großfollikuläres Lymphoblastom

Fall 23

Bei der 75-jährigen Patientin treten seit 2 Monaten multiple derbe aber schmerzlose Lymphknotenschwellungen von Kirschgröße in der Nackengegend, Axilla und bis zu Gänseeigröße in der Leiste auf. Die Patientin begann gleichzeitig sich schwach und übel zu fühlen.
Bei der reduzierten Patientin tastet man in der rechten Leiste und linken Axilla je zwei kastaniengroße derbe Lymphknoten, die Leber ist derb-elastisch 3 Qf unter dem Rippenbogen palpabel.

Laborwerte:

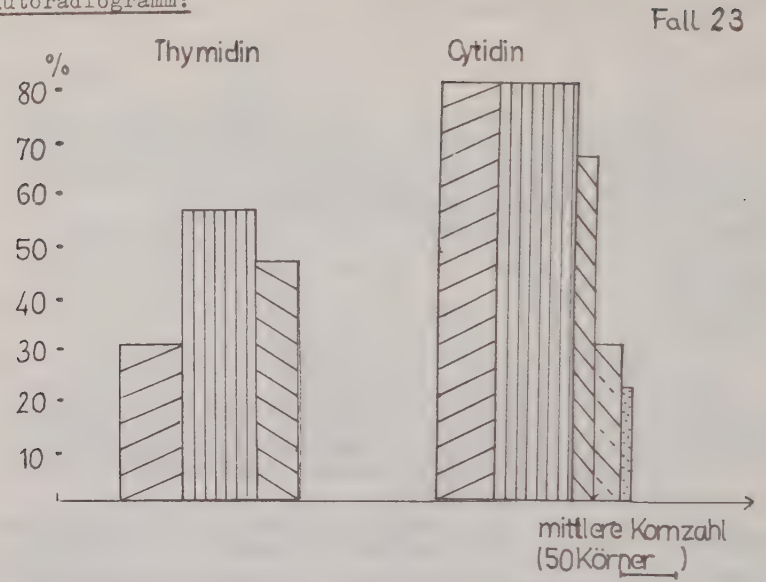
Blutbild: Hb 12,8 g%, Ery 3,8, Hb_E 33,7
Leuko 6 300
Baso 1, Eo 10, Seg 37, Ly 48
Mono 4
7,3 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 44-5-11-16-24
BSG 63/95

Die Gammaglobulinvermehrung zeigt sich als Anstieg der Gamma-G-Fraktion

Eine Knochenmarkspunktion zeigte eine schwere Reifungsstörung in der Granulopoese und eine reaktive Retikulumzellvermehrung. Ein kastaniengroßer Lymphknoten aus der rechten Leiste bot histologisch eine zerstörte Struktur. Knotenförmige Proliferation von Keimzentrumszellen, unter denen Retikulumzellen und Germinoblasten sowie kleinere lymphoide Formen abzugrenzen sind. Die davon gebildeten Knoten sind z.T. riesenhaft. Sie enthalten praktisch keine Gitterfasern, während das umgebende Gewebe reich daran ist. Diagnose: Großfollikuläres Lymphoblastom (Brill-Symmers). Zytologisch fällt eine polymorphe Fülle retikulärer Zellen auf; große, ovaloide, lockerkernige von 3-fachem Lymphozytendurchmesser mit unregelmäßig begrenztem, schwächer basophilem Plasma bieten nicht das typische Bild der basophilen Rundzelle (= Germinoblast), sondern entsprechen zytomorphologisch eher untypischen lymphatischen Retikulumzellen. Fließende Übergänge führen zu hellplasmatischen Formen, die bei unruhig hellstreifiger Kernstruktur und blassen Nukleolen unter große differenzierte Retikulumzellen eingereiht werden. Häufig auch phagozytierende Retikulumzellen.

Adenogramm: kl undiff 2 / gr undiff 24 / epith 3 /
mi diff 66 / histio 16 / gr diff 60 /
ly Retz 34 / b Rundz 10 / Plasmobl 2 /
Plasmaz 7 / gr Lymph 99 / kl Lymph 600 /
py Lymph 75 / Seg 2 / Eo 2

Autoradiogramm:



Das Markierungsgefälle zeigt den stärksten Thymidineinbau in den atypischen lymphatischen Retikulumzellen vor ihrer hellplasmatischen Variante und der selteneren typischen basophilen Rundzelle. Dieser Verlauf entspricht dem analoger Zellen bei Lymphatischer Hyperplasie, nur fehlen die Plasmoblasten. Die RNS-Synthese ist wesentlich stärker als bei den meisten Hyperplasien, besonders intensiv in den basophilen Zellen; auch die lymphozytären Elemente sind hier beteiligt. Nur die atypische lymphatische Retikulumzelle ist mit ihren Kornzahlen weit gestreut, im Cytidin dabei aber geschlossener.

Insgesamt ist das Autoradiogramm des Großfollikulären Lymphoblastoms also durch die hervorstechende Aktivität der atypischen differenzierten retikulären Zelle in basophiler und heller Ausprägung bei Zurücktreten anderer Elemente gekennzeichnet.

6. Akute Leukaemien

Fall 24

Bei dem 5 Jahre alten griechischen Jungen traten vor 4 Wochen plötzlich schmerzhafte Lymphknotenschwellungen in Achsel, Leiste, besonders aber am Hals submandibulär auf. Gleichzeitig bestand Fieber bis 38°. Ein paar Tage zuvor seien die Rachenmandeln unter nur leichten Halsschmerzen angeschwollen.
Bei dem schmächtigen Kind tastet man generalisierte Lymphknotenschwellungen submandibulär, axillär und inguinal.

Laborwerte:

Blutbild: Hb 14,5 g%, Ery 4,3, Hb_E 33,9
Leuko 46 900
Metamyelozyten 3, Stab 3, Seg 22, Mono 1, Ly 17, Plasma 1, nicht einzuordnende 53; diese Zellen sind relativ klein mit engem Zytoplasma und 1 - 2 Nukleolen in dem unregelmäßig mittelfeinstrukturiertem Kernchromatin.
6,8 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 51-7-16-14-12

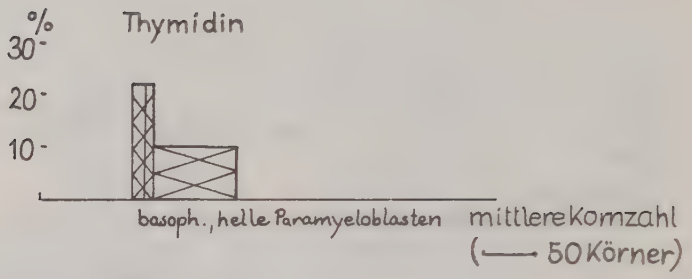
Im Sternalpunktat findet sich ebenfalls vorwiegend und alle anderen Elemente der Reifungsreihen zurückdrängend ein mittelgroßer engplasmatischer Zelltyp mit fein- bis mittelretikulärem Kern, der gelegentlich 1 - 2 kaum vergrößerte Nukleolen trägt. Im mittelblauen Plasma dieser Zellen finden sich vereinzelt rötliche Granula, die auch über den Zellkern hinweggehen. Dieser Zelltyp läßt sich als Übergang zwischen undifferenzierten Paramyeloblasten und Promyelozyten deuten. In der Peroxydas-Färbung sind die fraglichen Zellen positiv. Ein exstirpierter Halslymphknoten zeigt in gleicher Stärke wie die normalen Lymphozyten einen dicht-retikulären runden Zelltyp mit engem basophilem Plasma, der in allen Größen von großer bis kleiner Lymphozytengröße auftritt. Nur gelegentlich läßt sich in dem flach erscheinenden Kern ein hellblauer Nucleolus abgrenzen. Dem Knochenmarks- und Blutbefund nach müssen diese Zellen als Paramyeloblasten angesehen werden. Ferner finden sich mittelgroße differenzierte Retikulumzellen von histiozytärsträhnigem Kernaufbau.

Adenogramm: mi diff 144 / basoph. Paramyeloblasten 177 / kl Para 310 / kl Lymph 229 / py Lymph 170

Autoradiogramm:

Im Autoradiogramm fällt der niedrige Index der Paramyeloblasten auf. Cytidinmarkierung war nicht zu finden.

Fall 24



Fall 25

Bei dem 32 Jahre alten Mann fällt seit einigen Wochen Müdigkeit und eine Schwellung der Lymphknoten an Hals und Leisten auf.
Man tastet beiderseits zervikal, axillär und inguinal mehrere kirschgroße, schmerzhafte, gut abgrenzbare Lymphknoten. Die Milz steht 5 cm unter dem Rippenbogen.

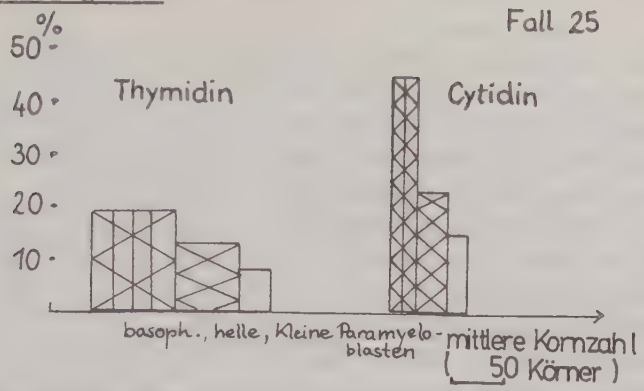
Laborwerte:

Blutbild: Hb 12,4 g%, Ery 3,81, Hb_E 32,5
Leuko 14 000
Paramyeloblasten 29, Eo 2, Stab 8, Seg 36, Ly 20, Mono 2, lymphatische Reizformen 3
7 g% Gesamteiweiß
Elektrophorese: 58-6-10-14-12

Ein exstirpierter Lymphknoten zeigt zytologisch und histologisch praktisch nur einen Zelltyp, der dem des Knochenmarkpunktats entspricht. Es handelt sich um polymorphe, meist runde Zellen mit graublauem Zytoplasma und dichtem inhomogenem Chromatingerüst, in dem sich bei den größeren Zellen ein zentraler großer oft scharf abgegrenzter Nucleolus findet. Dieser Zelltyp reicht von Lymphozytengröße bis zur Größe basophiler Rundzellen und wird als kleiner oder großer Paramyeloblast gedeutet. Übergänge zu einer etwas hellkernigeren Form mögen artefiziell sein, wir werten sie trotzdem als helle Paramyeloblasten zunächst getrennt im Adenogramm und Autoradiogramm aus.

Adenogramm: gr undiff 4 / mi diff 12 / histio 13 / helle Para 134 / basoph. Para 510 / kl Para 162 / Lymph 120 / Granulo 3 / Eo 2

Autoradiogramm:



Im Autoradiogramm führen bei geringem Markierungsindex die großen blauen Paramyeloblasten vor helleren und den kleinen. Ähnlich liegen die Verhältnisse in der Cytidin-Markierung.

ZUSAMMENFASSUNG DER MARKIERUNGSERGEBNISSE
BEI PARAMYELOBLASTEN-LEUKAEMIE

In den beiden untersuchten Fällen markiert sich im wesentlichen ein Zelltyp mit verschiedenen morphologischen Varianten, wobei die basophilen Paramyeloblasten Thymidin und Cytidin am stärksten einbauen. Aber auch ihr Index ist niedrig, ihre absolute Zellzahl im Lymphknoten dagegen sehr hoch, woraus sich ihre starke Gesamtaktivität ergibt (s.Abb.Seite 57). Die Thymidinkornklassen spalten sich bei basophilen und hellen Paramyeloblasten in Fall 25 und bei den basophilen in Fall 24 mit Streuung zu hohen Werten. (vergl. S. 58)

VERGLEICH DER ERKRANKUNGEN

Rückblickend kann man an der kasuistischen Auswertung erkennen, wie die Autoradiographie sowohl die einzelnen Zellen einer Lymphknotenschwellung wie auch die relative Stellung der Zellen zueinander und die Gesamtaktivität des Gewebes durch Thymidin- und Cytidinmarkierung definiert. Dabei ergaben sich von selbst die Unterschiede zwischen den verschiedenen Erkrankungen. Bei aller schon klinisch deutlichen Verschiedenheit der Fälle, die sich besonders durch die Streuung der Gesamtaktivität ausdrückt, ist z.B. jeder Fall von Hyperplasie oder Sarkom als solcher charakterisiert. Markierungsdaten und Adenogrammwerte verbinden ihn mit ähnlichen Fällen und grenzen ihn gegen andere Erkrankungen ab, deren Eigentümlichkeiten schon in den jeweiligen Zusammenfassungen hervortraten. Dies berechtigt, die Variationen des Einzelfalles zurückstellend, zu einem Vergleich der Lymphome, deren Charakteristika durch eine Mittelung der Werte, wie die Abbildungen auf Seite 67 und 68 zeigen, nicht verwischt werden.

Die Hyperplasien sind durch starken Thymidineinbau in ein breites Zellspektrum gekennzeichnet. Fast durchwegs markieren sich die Zellen in der Reihenfolge: Lymphatische Retikulumzelle, basophile Rundzelle, Plasmoblast, große differenzierte Retikulumzelle und z.T. mittlere differenzierte Retikulumzelle und große Lymphozyt. Die stark markierten großen Zellen sind dabei nur mit niedrigen Werten im Adenogramm vertreten, daher liegt die Gesamtaktivität trotz hoher Markierungsindizes niedrig. Bei den lymphatischen Retikulumzellen der hyperplastischen Knoten finden sich einige in abnorm hohen Kornklassen. Die Cytidinmarkierung erfaßt weitere Zelltypen; neben den maximal einbauenden großen Zellen, allen voran unreife Plasmazellen, sind kleine Lymphozyten und reife Plasmazellen z.T. stark beteiligt. Der hohe Promill-Anteil der Lymphozyten ergibt ein leichtes Überwiegen der Cytidingesamtaktivität gegenüber Thymidin, wie es sich in der Abbildung Seite 66 darstellt.

Von der Hyperplasie unterscheidet sich die Lymphogranulomatose im Adenogramm nur durch die Hodgkinzelle. Sie zeigt den

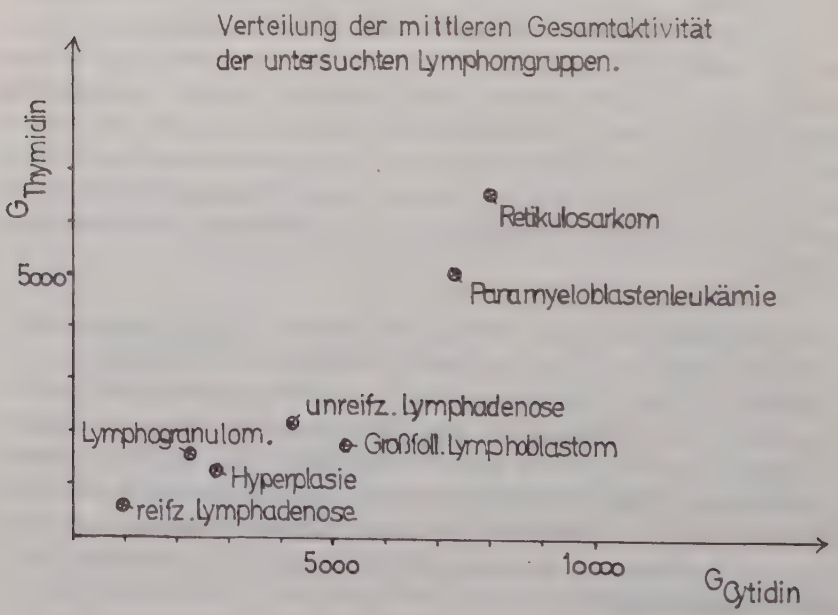
niedrigsten Thymidinmarkierungsindex der großen Zellen und liegt damit stets noch unter der großen differenzierten Retikulumzelle. Neben der lymphatischen Retikulumzelle hat sie aber als einzige Zelle gelegentlich extrem hohe Kornzahlen. Bei ihrer doppelkernigen Form = Sternberg-Reed-Zelle fand sich nie Thymidineinbau. Beim Cytidineinbau sind die großen Zellen der Lymphogranulomatose, neben der lymphatischen Retikulumzelle besonders die Hodgkinzelle, noch aktiver als bei der Hyperplasie. Auch Sternberg-Zellen haben gelegentlich, wenn auch geringen Einbau. Da sich aber nie kleine Lymphozyten und kaum je reife Plasmazellen Cytidin-markiert finden, neigt die Lymphogranulomatose in ihrer Gesamtaktivität bei nächster Nachbarschaft zur Hyperplasie etwas mehr zur Thymidinachse.

Schon zytologisch grenzen sich von Hyperplasie und Lymphogranulomatose die übrigen Lymphome durch oft monotones Überwiegen weniger Zellen oder nur eines gering variablen Types ab. Diese schmale Basis wird auch in der Thymidinmarkierung deutlich: Bei der Lymphadenose bauen vorwiegend etwas untypische lymphatische Retikulumzellen und atypische Lymphoblasten den DNS-Vorläufer ein, nicht aber große Lymphozyten oder Zellen anderer Reihen. Die unreifzellige Form der Lymphadenose grenzt sich von der reifzelligen nur durch größere Anzahl von Lymphoblasten und lymphatischen Retikulumzellen ab, welche bei kaum höherem Markierungsindex, die höhere Gesamtaktivität ausmachen. Cytidin wird bei reifzelliger Lymphadenose nur von großen Lymphozyten eingebaut, bei der unreifzelligen auch von kleinen.

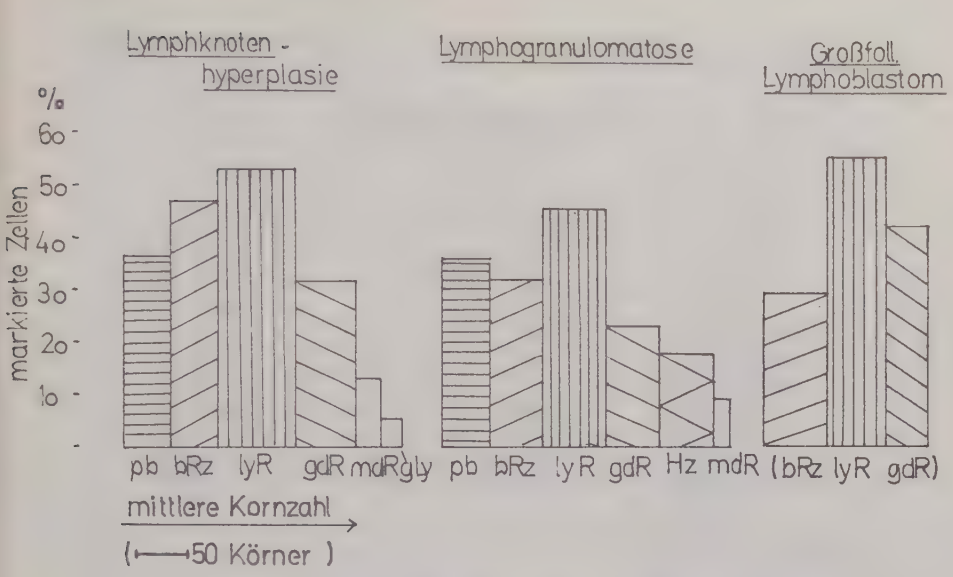
Am ausgeprägtesten ist die Monotonie beim Retikulosarkom, wo oft das ganze Bild von den Variationstypen der Sarkomzelle beherrscht wird. Sie baut dabei aber nur in geringem %-Satz Thymidin ein; am stärksten noch die basophile Form, die auch einige Zellen in extrem hohen Kornklassen hat. Nur durch die große Menge dieser Zellen erreicht das Retikulosarkom die höchste Gesamtaktivität aller beschriebenen Lymphome. Da die kleinen Zellen auch intensiv Cytidin einbauen, überwiegt die Cytidinaktivität.

Nicht so häufig wie bei Sarkomzellen sind die spezifischen Zellen des Großfollikulären Lymphoblastoms. Auch hier ist der große basophile Typ am höchsten markiert, während Zellen der normalen Zellreihen, z.B. große Lymphozyten nicht markiert sind. Cytidin bauen vor allem die großen basophilen Zellen ein, aber auch differenzierte Retikulumzellen und große Lymphozyten. Hierin ähnelt das Großfollikuläre Lymphoblastom der unreifzelligen Lymphadenose, der es auch in der Gesamtaktivität sehr nahekommt.

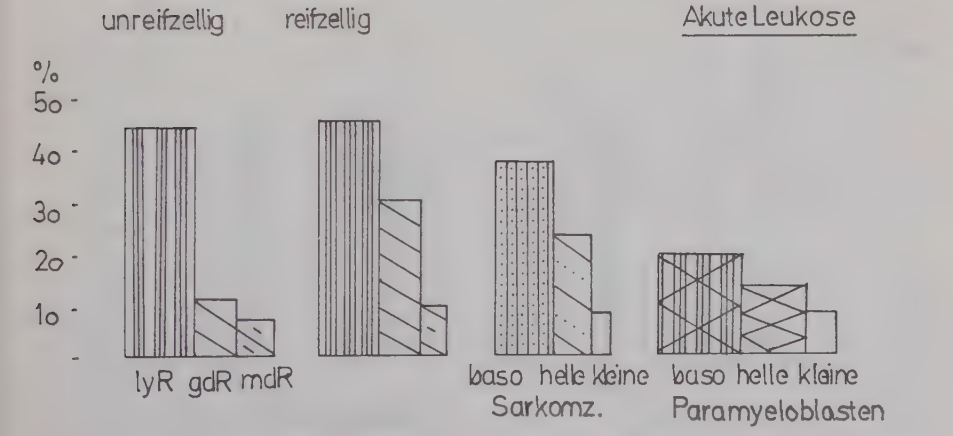
Das Paramyeloblasteninfiltrat des Lymphknotens erinnert in manchem an die Charakteristika des Sarkoms. Das Bild wird von einem Zelltyp bestimmt, dessen Markierungsindex dabei am niedrigsten von allen großen basophilen Zellen in anderen Lymphomen liegt. Auch hier wird die hohe Gesamtaktivität, die nahe an die des Sarkoms herankommt, nur durch die große Zellmenge erreicht.



MITTELWERTE DER H^3-THYMIDINMARKIERUNG

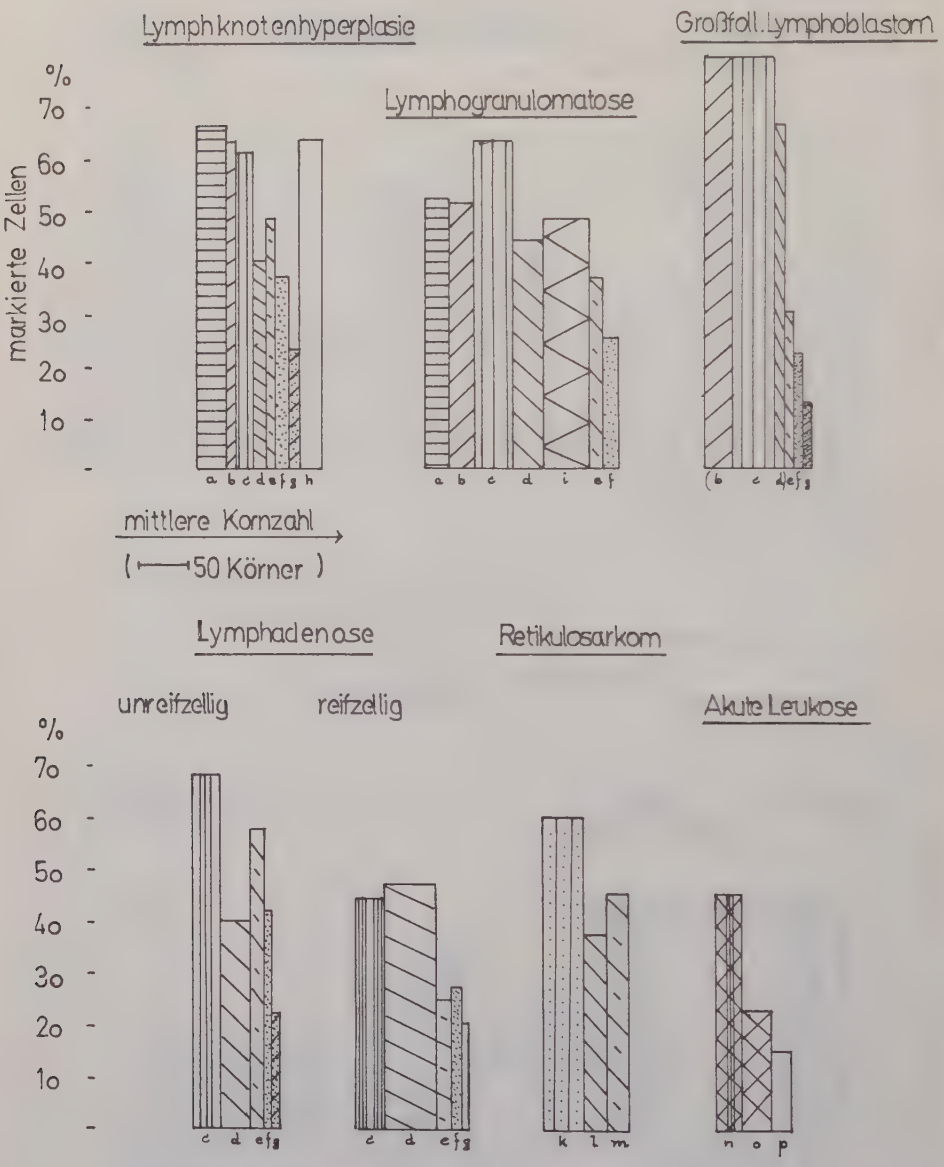


(Bei unschraffierten, weißen Säulen war der Zelltyp nur in einem Teil der Fälle markiert)



pb = Plasmoblast
bRz = basophile Rundzelle
lyR = lymphatische Retikulumz.
gdR = große differenzierte Retikulumzelle
mdR = mittlere " " (Lymphoblast)
gLy = großer Lymphozyt
Hz = Hodgkinzelle

MITTELWERTE DER H^3-CYTIDINMARKIERUNG



a = Plasmoblast
b = basophile Rundzelle
c = lymphatische Retikulumz.
d = große differenzierte "
e = mittlere " "
f = großer Lymphozyt
g = kleiner "
h = Plasmazelle i = Hodgkinzelle
k, l, m = basophile, helle, kleine Sarkomz.
n, o, p = " " " Paramyeloblasten

Legende zu den Abbildungen auf Seite 7o und 71

1. Aus Fall 2 (Hyperplasie) Endvergrößerung 116o x; Thymidin: Stark gereizt erscheinende lymphatische Retikulumzelle mit geringer Markierung.
2. Aus Fall 6 (Hyperplasie) Endvergrößerung 116o x; Cytidin: von links oben nach rechts: markierte große diff. Retikulumzelle, basoph.Rundzelle, lymphatische Retikulumzelle. Unten: markierter Plasmoblast.
3. Aus Fall 7 (Hyperplasie) Endvergrößerung 148o x; Thymidin: Markierte große diff. Retikulumzelle. Unmarkierte lymph. Retikulumzelle, Lymphozyten und mittlere diff. Retikumzellen.
4. Aus Fall 1o (Lymphogranulomatose) Endvergrößerung 116o x; Thymidin: Hodgkinzelle mit typischer Thymidinmarkierung um die Nukleolen.
5. Aus Fall 11 (Lymphogranulomatose) Endvergrößerung 116o x; Thymidin: Unmarkierte hellplasmatische Hodgkinzelle, markierte lymph. Retikulumzelle (li.) und große diff. Retikulumzelle (re.).
6. Aus Fall 11 (Lymphogranulomatose) Endvergrößerung 116o x; Thymidin: Markierte Hodgkinzellen. Nukleolen sind frei von Markierung. Unmarkierte undiff. Retikulumzelle (oben).
7. Aus Fall 11 (Lymphogranulomatose) Endvergrößerung 116o x; Thymidin: Markierte lymph. Retikulumzelle, zwei unmarkierte Hodgkinzellen.
8. Aus Fall 11 (Lymphogranulomatose) Endvergrößerung 46o x; Thymidin: Unmarkierte Sternberg'sche Riesenzellen, markierte große diff. Retikulumzelle (re.).
9. Aus Fall 15 (Lymphadenose) Endvergrößerung 46o x; Thymidin: Markierte lymphatische Retikulumzellen.
1o. Aus Fall 16 (Lymphadenose) Endvergroßerung 116o x; Thymidin: Markierte lymphatische Retikulumzelle neben unmarkierten Lymphoblasten (li. unten) und unreifen Lymphozyten.
11. Aus Fall 17 (Lymphadenose) Endvergrößerung 46o x; Thymidin: Reifzelliges Bild; markierte große diff. Retikulumzelle (li.).
12. Aus Fall 19 (Lymphadenose) Endvergrößerung 6oo x; Cytidin: Lymphoblast und Lymphozyten mit geringer Markierung.
13. Aus Fall 21 (Retikulosarkom) Endvergrößerung 116o x; Thymidin: Stark markierte basoph. Sarkomzellen neben unmarkierten hellen und mittleren.
14. Aus Fall 2o (Retikulosarkom) Endvergrößerung 116o x; Thymidin: Cytologische Übersicht mit basophilen und hellen Sarkomzellen.
15. Aus Fall 23 (Großfollikuläres Lymphoblastom) Endvergrößerung 116o x; Thymidin: Markierung der spezifischen atypischen lymphatischen Retikulumzellen.
16. Beispiel der H^3-Leuzinmarkierung nach 1-stündiger Inkubation in verschiedenen Zelltypen: die Markierung findet sich bei der Plasmazelle (re.oben) über dem Cytoplasma, bei der lymphatischen Retikulumzelle (li.) dagegen über dem Kern.

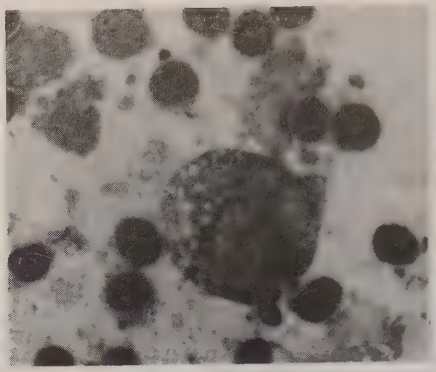


Abb.1) aus Fall 2

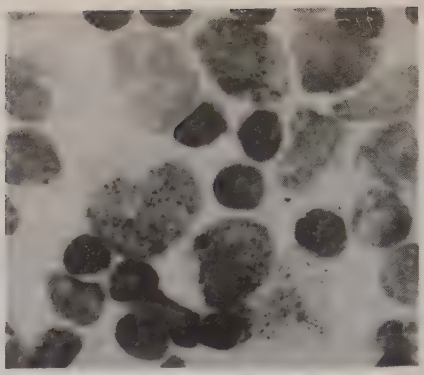


Abb.2) aus Fall 6

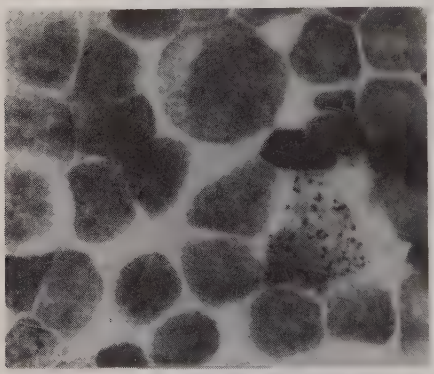


Abb.3) aus Fall 7

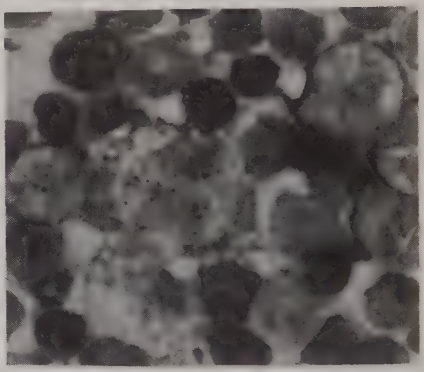


Abb.4) aus Fall 1o

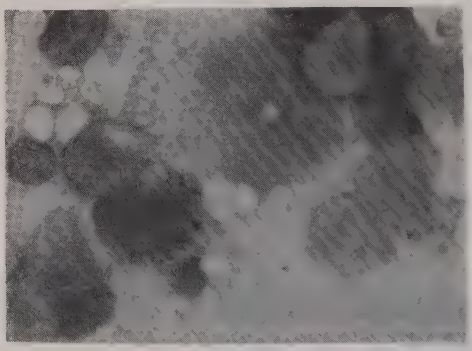


Abb.5) aus Fall 11

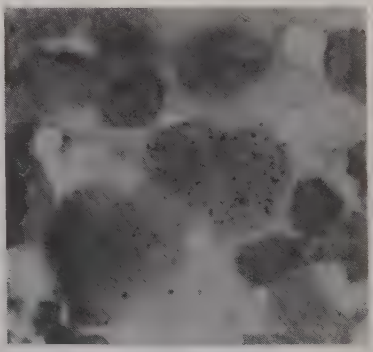


Abb.6) aus Fall 11

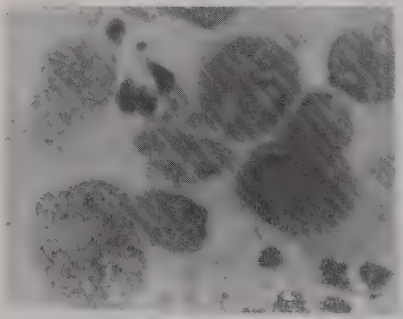


Abb.7) aus Fall 11

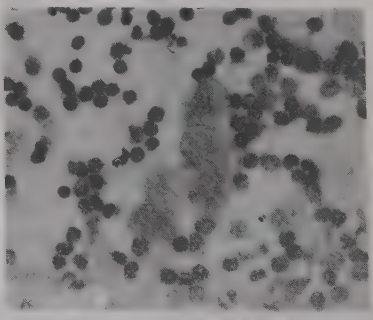


Abb.8) aus Fall 11

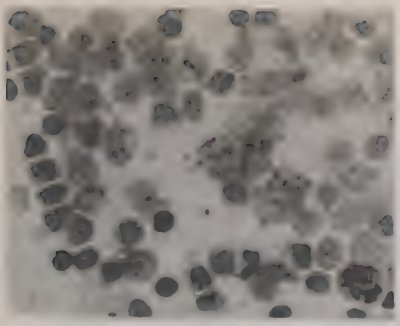


Abb.9) aus Fall 15

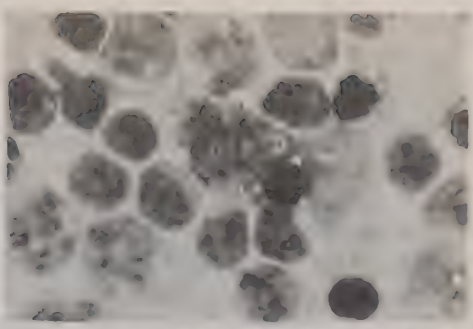


Abb.10) aus Fall 16

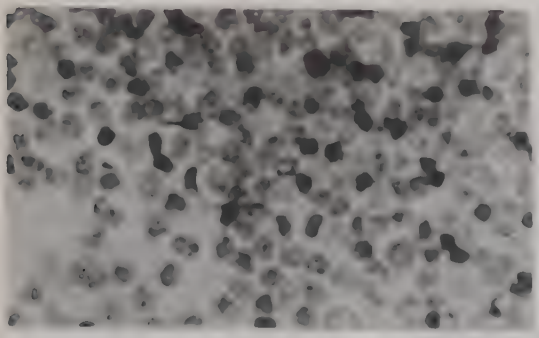


Abb.11) aus Fall 17

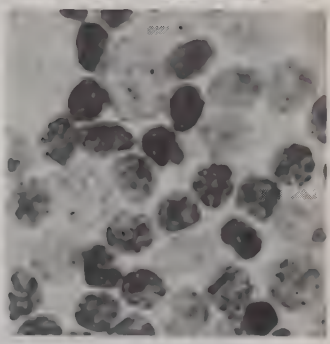


Abb. 12) aus Fall 19

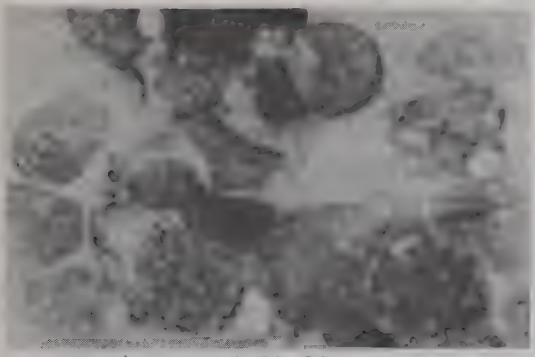


Abb.13) aus Fall 21

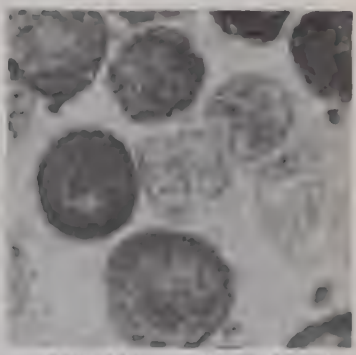


Abb.14) aus Fall 20

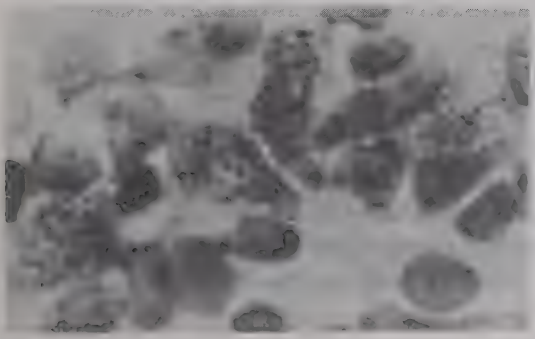


Abb.15) aus Fall 23

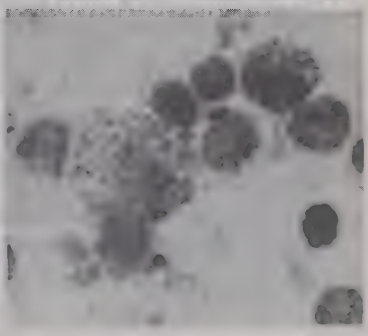


Abb.16)

DISKUSSION

Die hier erstmals angewandte Methode einer cytologisch-autoradiographischen Untersuchung des DNS- und RNS-Stoffwechsels an menschlichen Lymphknoten ermöglicht die Differenzierung sowohl der einzelnen Zelltypen wie des gesamten Zellbildes verschiedener Lymphknotenschwellungen durch Bestimmung ihrer Nukleinsäuresynthese. Nach den eingangs geschilderten theoretischen Voraussetzungen bedeutet dies eine Charakterisierung durch wesentliche zellphysiologische Kriterien: Proliferationsdynamik und Eiweißsynthese.
Hier bewährte sich die gegenüber angelsächsischen Arbeiten (43,131,132,162) differenziertere Ausstrichzytologie dadurch, daß sich als Korrelat oft geringer morphologischer Unterschiede deutliche funktionelle Verschiedenheiten fanden, von denen her die Stellung und Funktion der einzelnen Zelltypen im lymphatischen Retikulum gesehen werden muß:
Die undifferenzierten Retikulumzellen, die als polyvalente Primitivzellen (10,114) oder "basic prototype" (1) gelten, zeigten nie DNS- und nur in zwei Fällen RNS-Synthese (Fall 1 und 20), wo sich durch Verquellung des Chromatins und Größenzunahme eine beginnende Differenzierung andeutete. Gegenüber der "Stemm-Cell-Renewal-Theorie" von SAINTE-MARIE und LEBLOND (170), die annehmen, aus hemihomo-hemiheteroplastischer Teilung einer "Retikulumzelle" ginge eine Retikulumzelle und eine basophile Stammzelle hervor, muß also betont werden, daß die DNS-Markierung keine Teilungsfähigkeit der undifferenzierten Retikulumzelle zeigt. Die genannte Theorie könnte also nur auf Große differenzierte Retikulumzellen bezogen werden, denn diese zeigten Teilungsaktivität und mittelgradige RNS-Synthese, die ihrer leichten Basophilie entspricht (30). Demnach stehen sie nicht nur morphologisch, wie es LENNERT (114) für die entsprechende "retikuläre Reizzelle" angibt, sondern auch funktionell zwischen undifferenzierten Retikulumzellen und großen basophilen Zellen. Die undifferenzierte Retikulumzelle könnte also erst Stammzellproduzent werden, nachdem sie sich unter Aufnahme der RNS- und damit Eiweißsynthese und Zunahme des Kernvolumens (114) zur grossen differenzierten Retikulumzelle transformiert hat. Mit der Eiweißsynthese wird das zur Vorbereitung von Teilungen benötigte

Fermentmaterial gewonnen (1,31), woraus sich die Proportionalität zwischen RNS-Synthese und Proliferationsaktivität erklärt (134,174), die wir bei allen proliferierenden Zellen beobachteten. RIEKE et al. (162) unterscheiden in ihren Markierungsversuchen keine differenzierte Retikulumzelle; die Markierungsindizes ihrer Retikulumzellen (6 %) entsprechen etwa den Werten, die sich bei uns durch Zusammenfassung von undifferenzierten und differenzierten Retikulumzellen ergäben. Ihr hochmarkierter "Hemohistioblast", dem sie Stammzellfunktion zuerkennen, entspricht teils unserer großen differenzierten Retikulumzelle, teils der lymphatischen Retikulumzelle. Nach der also auf große differenzierte Retikulumzellen anzuwendenden Stammzell-Bildungstheorie (17o) wäre eines ihrer Teilungsprodukte nach weiterer Zunahme von RNS-Synthese und fermentativer Aktivität (Anstieg der Phosphatasen (1)) die lymphatische Retikulumzelle. Auch LENNERT (114) und LEIBER (1o9) geben diesen Übergang an. Sie hebt sich funktionell schon im normalen tierischen Lymphknoten und in allen untersuchten Fällen von den übrigen Zellen durch die stärkste Thymidinmarkierung und damit Teilungsaktivität ab. Nach der Formel von JOHNSON und BOND (88) ergibt sich für sie bei einer angenommenen DNS-Synthese-Phase von 6 - 8 Stunden und dem gefundenen Markierungsindex von durchschnittlich 50 Prozent eine Generationszeit von 12 - 16 Stunden. Auch andere Untersucher haben ihre Mitosehäufigkeit betont (9,72,73). Dabei fanden wir sie zahlenmäßig nur mit sehr niedrigen absoluten Werten im Lymphknoten vor. Dieses Verhältnis läßt sich durch die Annahme erklären, daß sie nur zum Teil durch homoplastische Teilungen ihren Bestand erhält, im übrigen aber über eine heteroplastische Reihe in morphologisch andersartigen Tochterzellen aufgeht, wie es etwa KILLMANN (92) für die Mutterzellen der Myelo- und Erythropoese angibt. Analog gilt sie als "basophile Stammzelle" (114) der lymphatischen Reihe (1o9,114). SAINTE-MARIE und LEBLOND nehmen 4 homoplastische und eine heteroplastische Teilung im Lebensrhythmus lymphatischer Retikulumzellen an. Nach der Kernklasseneinteilung von JACOBJ (84) ergeben sich als Produkt ihrer heteroplastischen Teilung mittlere differenzierte Retikulumzellen (Lymphoblasten) oder mittelgroße basophile Rundzellen.

Ebenso wie in der DNS-Synthese ist die lymphatische Retikulumzelle auch in der RNS-Synthese führend und wird hier höchstens vom Plasmoblasten übertroffen. Auch ACKERMAN (1) gibt für Zellen, die

unserer lymphatischen Retikulumzelle entsprechen, den höchsten RNS-Gehalt im Lymphknoten an. Dabei tritt die Frage auf, ob die hieraus zu erschließende hohe Eiweißsanthese nur dem Eigenbedarf an Fermenten oder auch exokriner Eiweißsekretion dient. Für das erste sprechen Befunde MITCHELLs (132) an ihren basophilen "blast cells", die schnelle Absättigung mit H^3-Leucin erreichten, während Plasmazellen, die den exokrinen Typ repräsentieren, die Aminosäure kontinuierlich einbauten. Entsprechend fanden wir bei Inkubationen mit H^3-Leucin die Markierung der lymphatischen Retikulumzelle vorwiegend über dem Kern, die der plasmazellulären Elemente über dem Cytoplasma (s. Abbildung Seite 71).
Auch das allgemein als Korrelat exokriner Tätigkeit angesehene Ergastoplasma ließ sich elektronenmikroskopisch nicht bei lymphatischen Retikulumzellen nachweisen (17, 89, 158). Diese Befunde sagen aber noch nichts gegen eine immunologische Funktion lymphatischer Retikulumzellen aus, die ihnen bei ihrer starken Reaktion auf experimentellen Antigenreiz (9, 97) und bei der noch zu besprechenden Lymphknotenhyperplasie sicher zukommt. Hier ist eher mit BEGEMANN (9) die Bildung nicht exokrin abgegebener, also zellständiger Antikörper zu erwägen, die dadurch, daß die Teilungsreihe der lymphatischen Retikulumzelle letztlich in Lymphozyten mündet, mit diesen auch peripher wirksam werden können.

Neben der lymphopoetischen Stammzellfunktion der lymphatischen Retikulumzelle wird auch eine Beteiligung an der plasmazellulären Reihe diskutiert (9, 1o9, 114). In den meisten Fällen aber lassen sich Plasmoblasten gleicher Reife von lymphatischen Retikulumzellen abgrenzen. Auch bei LENNERT (114) werden morphologische Kriterien zur Unterscheidung benutzt. Ob sie etwa auf spezifische Reize, wie YOFFEY (2o7)

annimmt, aus lymphatischen Retikulumzellen entstehen, ist nicht zu entscheiden, scheint bei der morphologisch engen Verwandtschaft aber möglich. Auch in seiner Proliferation zeigt der Plasmoblast ähnliches Verhalten: bei der gefundenen 40 %igen Markierung ergibt sich eine Generationszeit von 15 - 20 Stunden, was nahe bei SCHOOLEYs Werten (aus dem Knochenmark der Maus) von 12 - 14 Stunden liegt (178). Der geringe Anteil von Plasmoblasten am Adenogramm erklärt sich dadurch, daß sie heteroplastisch in Plasmazellen aufgehen, die schnell abgebaut werden (178). Alle Zwischenstufen sind noch teilungsfähig, nur bei der kleinen reifen Plasmazelle fanden wir, wie auch SCHOOLEY (178) und SCHMID (176), keine DNS-Synthese mehr. Die RNS-Synthese der unreifen Plasmazellen ist sehr stark und übertrifft die DNS-Synthese wie bei keiner der bisher beobachteten Zellen. Bei den reifen dagegen sahen wir sie nur unregelmäßig und in geringem Grade. Auch SCHOOLEY (178) fand nach einer Stunde noch keine Cytidinmarkierung reifer Plasmazellen und MITCHELL (132) gibt nur für Plasmoblasten intensiven Uridineinbau, niedrigen dagegen für reife Plasmazellen an. Da sich an unreifen Plasmazellen auch ein starkes Ergastoplasma nachweisen ließ (22) und EHRICH (41) Antikörperbildung vorwiegend in unreifen Zellen sieht, dürfen unsere Befunde vom unproportional hohen RNS-Umsatz der Plasmoblasten nur zum Teil mit dem stets hohen Eigenbedarf einer blastischen Zelle erklärt werden (131), zum anderen Teil sprechen sie für starke exokrine Eiweiß- (d.h. hier Antikörper-)Produktion der Plasmoblasten. Die durch Leucineinbau direkt nachweisbare etwa gleichstarke Eiweiß-Synthese der reifen Plasmazellen verläuft demgegenüber unter geringer RNS-Erneuerung wohl an langlebigen RNS-Matrizen, die schon in den Plasmoblasten vorsynthetisiert wurden (132,176).

Nach dem Vorschlag GRUNDMANNs (6o,61) trennten wir eine Zelle mit engem basophilem Plasmasaum und den übrigen eingangs beschriebenen Kriterien von der lymphatischen Retikulumzelle als basophile Rundzelle ab. Die autoradiographischen Ergebnisse berechtigen in beschränktem Maße diese Unterscheidung, denn die basophile Rundzelle zeigt eine etwas geringere Proliferationstendenz und weniger intensive RNS-Synthese. LENNERT (114) hält mit GRUNDMANN diese histologisch in die Keimzentren lokalisierte Zelle für die

Mutterzelle (Germinoblast) der sogenannten Follikellymphozytenreihe. Die von uns gezeigte hohe Proliferationsrate entspricht den Beobachtungen FLIEDNERs (48), der eine hohe DNS-Synthese in Keimzentren der Ratten-Milz fand. Die von uns gezeigte nicht sehr intensive RNS-Synthese spricht nicht dafür, daß die Keimzentren Mittelpunkt humoraler Abwehr sind. Allerdings fanden wir basophile Rundzellen auch in Lymphknoten mit histologisch nachgewiesener Zerstörung der Follikelstruktur. Das läßt fragen, ob es sich bei der basophilen Rundzelle nicht um eine ubiquitäre im Lymphknoten vorhandene Zelle handelt, die nach morphologischen und autoradiographischen Ähnlichkeiten eine Sonderform der lymphatischen Retikulumzelle sein könnte. Ihr hoher Markierungsindex bei niedrigen Adenogrammwerten spricht für starke heteroplastische Zellbildung. Kernklassenmäßig sind große Lymphozyten ihr adäquates Produkt (114).

Von der Gruppe der tiefbasophilen Zellen einerseits hebt sich die Mittlere differenzierte Retikulumzelle schon morphologisch durch geringere Basophilie ab, von den großen differenzierten Retikulumzellen auf der anderen Seite durch fortgeschrittenere Kernreife, die sie als den großen Lymphozyten nahestehenden "Lymphoblasten" einordnen ließ (74). Dem entspricht unser Befund einer niedrigen DNS- und RNS-Synthese. Ordnet man sie in der Entwicklungsreihe der Lymphopoese nach den lymphatischen Retikulumzellen und vor den großen Lymphozyten ein, wie es LENNERT und GRUNDMANN vorschlagen (114,61), so hat sie nach dem Schema von SAINTE-MARIE und LEBLOND (170) nur die Potenz zu zweimaliger, heteroplastischer Teilung (zu großen Lymphozyten). Die an der DNS-Synthese abzulesende niedrige Proliferationsrate gegenüber der hohen der lymphatischen Retikulumzelle, der fünf Teilungspotenzen zukämen, unterstützt diese funktionelle Einordnung.

In diesem Gefälle schließt sich nach unseren Ergebnissen der große bis mittlere Lymphozyt mit niedrigstem Thymidin-Index und entsprechend niedriger Teilungsfrequenz an. Angelsächsische Autoren geben höhere Markierungen an (34,162,179). Sie trennen aber weder Lymphoblasten noch basophile Rundzellen, die in ihrer mittelgroßen Form nahe an große Lymphozyten herankommen, ab. Die Abbildungen von "large lymphocytes" bei CRADDOCK et al. (34)

zeigen sogar große basophile Rundzellen und lymphatische Retikulumzellen. Ähnlich unseren Befunden mit einem Markierungsindex von 2 - 18 % fanden CRONKITE et al. (35) und BOND et al. (16) im peripheren Blut nur 15 % "große Mononukleäre", die Monozyten und große Lymphozyten enthalten, Thymidin-markiert. Die Unterscheidung großer von mittleren Lymphozyten mag im peripheren Blut angebracht sein, scheint uns aber, mit REBUCK und RIEKE (156,162), im Lymphknotenausstrich nicht gerechtfertigt, wenn die Lymphoblasten als eigener Zelltyp berücksichtigt werden.

Bei den wohl aus den großen und mittleren Lymphozyten hervorgehenden kleinen Lymphozyten fand sich keine DNS-Markierung. Sie haben also als Zellen zu gelten, die normalerweise keine Teilungen mehr eingehen, wie es auch die Mehrzahl der Untersucher angibt (17,35,43,162,176,196•). Über eventuelle Transformationsmöglichkeiten kleiner Lymphozyten (57,46) etwa als "lymphatische Reaktion" auf spezifische Reize (96) lassen sich hier keine Aussagen machen. Eine RNS-Synthese allerdings konnten wir nicht nur regelmäßig in großen, sondern auch in vielen Fällen in geringerem Ausmaß in den kleinen Lymphozyten nachweisen. Sie ist technisch bei der niedrigen Intensität schwer zu erfassen, wird aber auch anderenorts beschrieben (33,131,176,178). Neuerdings fanden KORNGUTH et al. (1o2) nach Antigenreizung ebenfalls eine starke RNS-Synthese in großen und etwas geringere in kleinen Lymphozyten, dabei war aber die Eiweißsynthese in beiden Zellen gleich stark. Auch MITCHELLs Befunde vom Uridineinbau in kleine Lymphozyten (132) sprechen für ein ähnliches Verhalten wie wir es bei Plasmazellen sahen: unreifere Formen synthetisieren spezifische RNS-Matrizen, die nach der Teilung der Eiweißsynthese der reifen Zellen dienen. BRAUNSTEINER (22) fand bei einer Fraktion kleiner Lymphozyten auch ein ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum. Bei COOPER (33) und bei ORTEGA (142) wird über die Synthese von Globulinen in kleinen Lymphozyten berichtet, ihre immunologische Funktion ist aber noch nicht bewiesen (33). In diesem Zusammenhang muß auch an die durch LANDSTEINER und CHASE (1o4) bewiesene Übertragung der Allergie vom verzögerten Typ durch kleine Lymphozyten erinnert werden. Den möglichen Zusammenhang zur Funktion der lymphatischen Retikulumzelle stellten wir oben dar. Jedenfalls spricht die gezeigte RNS-Aktivität der Lymphozyten dafür, daß mit ihnen die lymphati-

sche Reihe ihre Reaktionsfähigkeit nicht verloren hat (57,46,96).

Beim Überblick über die gezeigte lymphatische Zellreihe: lymphatische Retikulumzelle und basophile Rundzelle - mittlere differenzierte Retikulumzelle - großer Lymphozyt - kleiner Lymphozyt, zeichnet sich eine regelmäßige Zunahme in der Zellhäufigkeit bei steiler Abnahme der Proliferationsaktivität (Zunahme der Generationsdauer) und korrespondierender Abnahme der RNS-Synthese ab. Die dieser Zellreihe vorgeschaltete große differenzierte Retikulumzelle liegt außerhalb dieses gesetzmäßigen Gefälles, da sie noch nicht die volle RNS- und DNS-Synthesefähigkeit und damit Teilungsaktivität der lymphatischen Retikulumzelle gewonnen hat.

Die in der lymphatischen Reihe der Teilungshäufigkeit der Zellen korrelierte RNS-Aktivität geht in der plasmazellulären Reihe über diese Abhängigkeit hinaus; dies ist ein deutliches Charakteristikum dieser Zellen mit der hier starken zweiten Funktion der RNS: Exokrine Eiweißsynthese.

Die übrigen, selten im Lymphknoten vorkommenden Zellen zeigten kaum je DNS- oder RNS-Synthese: in zwei Fällen (Fall 5 und 10) markierten sich 5 % der Histiozyten mit Cytidin, in einem Fall von Lymphogranulomatose sahen wir einen mit H^3-Thymidin markierten Gewebsbasophilen. Neutrophile und Eosinophile segmentkernige Granulozyten waren erwartungsgemäß nie markiert.

Nach der funktionellen Betrachtung der Einzelzellen bleibt die Stellung und das Proliferationsverhalten dieser Zellen im Pathomechanismus der verschiedenen Lymphome zu deuten.
Bei der Lymphknotenhyperplasie verschiedener Ätiologie beobachteten wir beim Vergleich von Fällen mit schwächerer und stärkerer Proliferation ein gleichmäßiges und ausgewogenes Anheben des Proliferationsniveaus aller geschilderten Zelltypen, meist unter Erhaltung ihres normalen Aktivitätsgefälles mit der lymphatischen Retikulumzelle an der Spitze. Auch bei schnell auftretenden, starken Lymphknotenschwellungen war diese Steigerung nie exzessiv: von blande verlaufenden reaktiven Lymphknotenschwellungen (Fall 2, 4, 3), die mit ihren Werten denen tierischer Lymphknoten (Ratte, Rind und Schwein) entsprechen, heben sich foudroyante Fälle (Fall 1)

nur mit einer Proliferationssteigerung um höchstens ein Fünftel ab. Allerdings fanden wir bei einem kleinen Teil der lymphatischen Retikulumzellen in hyperplastischen Lymphknoten eine extrem intensive DNS-Synthese mit Kornzahlen weit über die statistisch zu erwartende Streuung hinaus (s. Seite 32 und 12). Ganz ähnliche Verläufe in der H^3-Thymidinintensität zeigen autoradiographische Untersuchungen von MAURER und KOBURG für Zellen des Pankreas (125) und von OEHLERT, HÄMMERLING und BÜCHNER (139) und BUSANNY-CASPARI (28) für Leberzellen. Bei konstanter DNS-Synthesezeit und gleichbleibender Syntheserate diploider Zellen während dieser Zeit, müssen Zellen mit einer Kornzahl, die doppelt so hoch oder höher als beim Durchschnitt ist, zu einer anderen Kernklasse gehören; sie werden als tetraploid, bei weiter gestreutem Verlauf auch als oktoploid interpretiert (99,28,125,139,141). Die Kurven RIGLER's (163) für den DNS-Gehalt polyploider Leberzellen zeigen die gleiche Streuung und Aufspaltung. Wie CRADDOCK (34) sahen wir keine Aufspaltung in extrem hohe Kornklassen bei den Zellen des normalen Rattenlymphknotens und bei kaum hyperplastischen menschlichen Lymphknoten (s. Seite 32). Das erinnert daran, daß UNDRITZ (199) eine Polyploidisierung erst unter reaktiven Bedingungen angibt, hier aber für konstant hält. BÜNGELER (27) spricht von einem vereinzelten Auftreten höherer Kernklassen bei gesteigertem, aber noch reguliertem Wachstum, was unserer Charakterisierung der Lymphknotenhyperplasie entspricht. Trotz hoher durchschnittlicher Markierungsintensität auch anderer Zellen fanden sich die polyploiden Kernklassen nur bei lymphatischen Retikulumzellen; sie werden von dem zur Hyperplasie führenden Reiz zentral getroffen, wie schon die Beobachtungen BEGEMANNs zeigten (9). Er gibt auch eine Verbreiterung der Kernflächenwerte mit einem zweiten Gipfel an, der bei der Korrelation zwischen Kernfläche und Kernklasse (28) analog zu unseren Befunden ein Auftreten polyploider lymphatischer Retikulumzellen im hyperplastischen Lymphknoten anzeigt.

Zytologischen Reizphänomenen, wie vergrößerten Nukleolen, gesteigerter Basophilie und vakuolisiertem Plasma entspricht die ausgeprägte RNS-Synthese aller Zellen bis zum Lymphozyten. Hier erreichten in Einklag mit den Befunden SCHOOLEYs (178) Plasmoblasten Höchstwerte vor den morphologisch oft besonders gereizt erscheinenden lymphatischen Retikulumzellen.

Diese Befunde belegen und erläutern die pathologisch-anatomische Beobachtung vom polysymptomatischen Geschehen der unspezifischen Lymphadenitis als Reaktion auf einen äußeren Reiz (116). Nach den geschilderten Funktionen der einzelnen Zellen bedeutet die gesteigerte Teilungsaktivität und Eiweißsynthese in der gesamten lymphatischen Reihe gesteigerte Lymphopoese mit Bereitstellung vorwiegend nicht-humoraler Abwehrfaktoren, während sie bei der plasmazellulären Reihe der humoralen Abwehr dient.

Der autoradiographische Befund bei der Lymphogranulomatose entsprach in fast allen Einzelwerten dem bei Lymphknotenhyperplasie. Wir fanden auch hier eine gleichmäßige Proliferationssteigerung der teilungsfähigen Zellen bei Erhaltung ihrer Aktivitätsabstufung wie bei der Hyperplasie und Zunahme der RNS-Synthese. Die Aufspaltung der Thymidinkornzahlen zu polyploiden Werten als Ausdruck gesteigerter Reizbeantwortung setzte z.T. schon bei basophilen Rundzellen, Plasmoblasten und großen differenzierten Retikulumzellen ein (Fall 10 und 14), erfaßte aber einen hohen Prozentsatz der Zellen (bis zu 40 %) erst bei der lymphatischen Retikulumzelle und Hodgkinzelle.
Erst durch die extrem gereizt erscheinende Hodgkinzelle von grossem Ausmaß, prominenten Nukleolen und breitem basophilem oder hellgrauem Cytoplasma ließ sich die Lymphogranulomatose autoradiographisch und cytologisch von der Lymphknotenhyperplasie abgrenzen. Die DNS-Markierung der Hodgkinzelle zeigt, daß sie eine doppelt so lange Generationszeit und halb so starke Proliferationstendenz wie die lymphatische Retikulumzelle hat. Das steht in Einklang mit den Angaben anderer Autoren über den niedrigen Mitoseindex der Hodgkinzelle (4, 9). Der Anteil tetraploider, in Fall 11 vielleicht auch höherer Kernklassen geht dem bei lymphatischen Retikulumzellen parallel. Mit anderen Beobachtern (73,98) gibt auch ALTMANN (4) Polyploidie an, die aber nach PETRAKIS (147) nur von niedriger Größenordnung ist. Unsere Befunde erlauben noch keine eindeutige Aussage über die Herkunft der für die Lymphogranulomatose spezifischen Zelle, bieten jedoch Daten zur Diskussion dieser Frage:
Die Proliferation der Lymphogranulomatose wird von der lymphatischen Retikulumzelle getragen. Da sie bei normaler Differenzierung über ihre Reifungsreihe letztlich in Lymphozyten aufginge,

wäre eine Lymphozytose zu erwarten. Dem steht die Lymphopenie in allen beobachteten Hodgkinfällen gegenüber; andererseits fällt eine Steigerung der Anzahl lymphatischer Retikulumzellen auf. Daher liegt der Schluß nahe, daß der hemihomo-hemiheteroplastische Teilungsmechanismus hier zur homoplastischen Teilung hin verschoben ist. Dies ließe sich bei der immunologisch wohl nicht inaktiven Zelle im Rahmen einer Reizbeantwortung verstehen, zumal die gegenüber der gewöhnlichen Hyperplasie starke RNS-Synthese, die morphologische Erscheinung und die Polyploidierate für einen Reizzustand sprechen. Gleich intensiv ist die RNS-Synthese und Polyploidie nur bei der Hodgkinzelle. Der morphologisch fließende Übergang von hochgereizter lymphatischer Retikulumzelle zur Hodgkinzelle findet hier sein funktionelles Korrelat, die Hodgkinzelle läßt sich als Reaktionsprodukt überschießender homoplastischer Teilungen der lymphatischen Retikulumzelle verstehen, das in der Teilungsfähigkeit funktionell abfällt. Nach morphologischen und experimentellen Beobachtungen wird dieser Übergang von HECKNER, von BEGEMANN und von LEIBER (73, 9109) gefordert. KLIMA (97,98) sieht als Zwischenstufe "lymphatische Reaktionsformen" wie bei Entzündungsreizen an. Für eine Verwandschaft von lymphatischer Retikulumzelle und Hodgkinzelle kann auch die noch unveröffentlichte Beobachtung über kongruente Beeinflußbarkeit beider Zellen durch Cytostatika sprechen (191). Andererseits imponiert die Ähnlichkeit von Hodgkinzelle und großer differenzierter Retikulumzelle in ihrer DNS-Synthese. Ähnlicher Fermentgehalt spricht nach ACKERMAN (1) für einen Übergang großer differenzierter Retikulumzellen in Hodgkinzellen unter Zunahme des RNS-Gehaltes. An Lymphknotenkulturen machte SCHERFT (171) die interessante Feststellung zweier Typen von Hodgkinzellen: der eine steht auf dem Differenzierungsniveau lymphatischer Retikulumzellen, der andere auf dem großer differenzierter Retikulumzellen! Da wir in Hodgkinlymphknoten oft die grossen differenzierten Retikulumzellen mit starken Reizerscheinungen antrafen und Fälle beobachteten, in denen hellplasmatische Hodgkinzellen nur schwer von solchen gereizten großen differenzierten Retikulumzellen abzugrenzen waren, ergibt sich als zweiter Weg der Hodgkinzellbildung eine Fehldifferenzierung von großen differenzierten Retikulumzellen im Übergang zur lymphatischen Retikulumzelle; hier setzt die Störung also in einem jüngeren Stadium der Differenzierungsreihe ein, bei der Entwicklung der Hodgkinzelle

aus der lymphatischen Retikulumzelle etwas später. Für LENNERTs (116) Annahme, die Hodgkinzelle entwickle sich aus undifferenzierten Retikulumzellen, finden wir keinen Beleg, denn diese Zellen zeigten nur gelegentlich einmal Reizerscheinungen in Form vergrösserter Nukleolen, nie aber DNS- oder deutliche RNS-Synthese. Hier gilt die Feststellung, daß diese Zellen erst nach der Transformation in große differenzierte Retikulumzellen Entwicklungs- und Fehlentwicklungspotenzen haben. Die durch den niedrigen DNS-Markierungsindex angezeigten wenigen Mitosen der Hodgkinzelle führen nach ALTMANN (4) nur selten zur Zellvermehrung, in den meisten Fällen vielmehr durch Störung der Centrosomenentwicklung zur Bildung zwei- oder mehrkerniger Sternbergscher Riesenzellen. Sternbergzellen fanden wir nie in DNS-Synthese; sie sind demnach absolute Endzellen oder haben eine abnorm lange Generationsdauer. Die Entwicklung der für die Lymphogranulomatose spezifischen Riesenzellen stellt sich hier als eine "Sackgasse" für die Proliferation dar (9). Gegen die besonders von MOESCHLIN (134) vertretene Ansicht der Hodgkinzelle als Tumorzelle spricht somit unser Befund, daß sie gerade nicht nach dem Charakteristikum tumoröser Eigengesetzlichkeit (27) zur Stammzelle einer sich weiter vermehrenden atypischen Zellrasse wird. Allenfalls könnte sie "geschwulstdeterminiert" sein und nach dem Angriff zusätzlicher Realisationsfaktoren im Hodgkin-Sarkom als echte Tumorzelle proliferieren, wie es LENNERT angibt (116).

Also ergibt sich bei der geringen Proliferationstendenz der spezifischen Zellen, daß die Lymphknotenschwellung des Lymphogranuloms nicht als Tumor der Hodgkin- oder Sternbergzelle zu gelten hat, sondern auf einer Hyperplasie und Fehldifferenzierung der lymphatischen Retikulumzellen bzw. der großen differenzierten Retikulumzelle beruht.

Ob die starke RNS-Synthese besonders der Hodgkinzelle in Zusammenhang mit der Bildung eines Paraproteins steht, wie es Elektrophoresebefunde und gelegentlich positive Diazoreaktion (32) nahelegen, ist unklar. In den Erwägungen LENNERTs (116) zur Pathogenese der Lymphogranulomatose wird ein derartiges Protein als Produkt Virusveränderter DNS-RNS-Sequenzen zum Auslöser der umgebenden Lymphknotenhyperplasie. Elektronenmikroskopisch wurde aber an der Hodgkinzelle kein Ergastoplasma nachgewiesen, wie es für eine Eiweiß sezernierende Zelle zu fordern wäre (21,89). Demnach läßt sich der

hohe RNS-Gehalt eher als geläufiges Begleitphänomen "funktioneller Kernschwellung" verstehen (BENNINGHOFF (14)). Die im Vergleich zur RNS-Synthese oft geringe Basophilie der Hodgkinzellen erklärt ALTMANN (4) durch eine Störung der Abgabe von Kern-RNS ins Plasma. Bei Sternbergzellen war nur eine geringe RNS-Synthese zu beobachten, was sich als Ausdruck ihrer Mitoseunfähigkeit verstehen läßt (134).
Auffallend ist noch der Befund, daß wir nie große Lymphozyten in DNS-Synthese antrafen. Das spricht für eine verlängerte Generationszeit dieser Zellen und läßt mit BEGEMANN (9) an eine generalisierte Regulationsstörung in der lymphatischen Reihe denken, die auch von dieser Zelle aus zur Lymphopenie beiträgt. Auch bei der Zellkultur von Lymphogranulomatosegewebe fehlten in allen Fällen die normalerweise auswachsenden Lymphozyten (58,79,183). Auch fanden wir keine deutliche RNS-Synthese kleiner Lymphozyten. Hier scheint eine Störung vorzuliegen, die neben einer Anomalie in den lymphatischen Retikulumzellen für die bei Lymphogranulomatose gesenkte allergische Hautreaktion vom verzögerten Typ (2,23,79) verantwortlich sein kann.

Die Lymphadenosen erscheinen schon zytologisch als Geschwulst der lymphatischen Reihe, zeigten aber in allen Zellen dieser Reihe eine überraschend niedrige Proliferation. Die unreifzellige Form unterscheidet sich von der reifzelligen mehr durch größere Anzahl teilungsfähiger Zellen als durch höhere Teilungsaktivität dieser Zellen. Nur ein Fall (Fall 15) imponierte als "Lymphosarkomzell-Leukämie" (182) mit etwas höherer Aktivität. In keinem Fall trafen wir große Lymphozyten in der Synthesephase; auch BOND et al. (16) fanden im infiltrierten Knochenmark bei chronischer Lymphadenose keine markierten Leukosezellen. Zur Erläuterung dieser Befunde lassen sich Angaben über eine verlängerte Lebensdauer der Lymphozyten im peripheren Blut von Lymphadenose-Patienten heranziehen, wie sie HAMILTON (64), CRONKITE, FLIEDNER, BOND et al. (35) und SCHREK (18o) machen. Danach scheint der Pathomechanismus in einem Stau der Lymphopoese durch verzögerten Abbau der peripheren Lymphozyten zu bestehen; ihre Aus- und Überdifferenziertheit belegen die cytochemischen Befunde ACKERMANs (1) (hoher Glykogengehalt). SCHNITZER (177) deutet diese Abbaustörung als Insuffizienz hormonaler Steuerungen. Nach den Modellvorstellungen von WEISS (2o2)

werden bei Zelluntergang Regulationsstoffe frei, die die Proliferation der übrigen Teile des Systems freigeben. Der Ausfall derartiger Stimulantien durch mangelnden Lymphozytenzerfall würde die ganze lymphatische Reihe in ihrer Proliferation hemmen, besonders direkt die nächste Stufe, den großen Lymphozyten. Dessen Generationsdauer muß auf ein Vielfaches gegenüber der normalen verlängert sein. Lymphoblasten teilen sich noch in normaler Frequenz, aber ihnen scheint die heteroplastische Mündung in die Lymphopoese durch den großen Lymphozyten verstellt, wodurch sie in stark erhöhter Anzahl vorliegen und zusammen mit den nicht ausgeschütteten großen und kleinen Lymphozyten die übrigen Zellen des Lymphknotens verdrängen. Der meist nicht erhöhten Anzahl lymphatischer Retikulumzellen korrespondiert eine niedrige Bildungsrate durch große differenzierte Retikulumzellen; ihre Polyploidie ist nicht höher als bei Hyperplasie und Lymphogranulomatose.
Hier also finden wir das Modell einer Tumorentstehung nicht durch erhöhte Proliferation, sondern durch eine Störung von Ausschwemmung und Abbau der Zellen, die hemmend auf die Differenzierung der Reihe zurückwirkt.
Die RNS-Synthese ist lebhaft mit z.T. breiter Verteilung der Kornzahlen und überwiegt in ihrer Gesamtaktivität die DNS-Synthese, wie es auch HAMILTON (65) angibt. SPENGLER (186) berichtet von Paraproteinämien bei chronischer Lymphadenose. Die kleinen Lymphozyten allerdings bauen Cytidin unregelmäßig und mit reduzierter Intensität nur bei reifzelligen Lymphadenosen ein. Dazu ist an den Befund BRAUNSTEINERs (23) zu erinnern, nach dem bei Lymphadenosen die allergische Reaktion vom verzögerten Typ ebenso stark wie bei der Lymphogranulomatose gesenkt ist. FLIEDNER (47) berichtet demgegenüber von regelmäßiger RNS-Synthese kleiner Lymphozyten bei Lymphadenose. Es handelt sich aber bei ihm um die Inkubation peripheren Blutes und zudem arbeitete er mit langen Inkubationszeiten, die wir nicht wählen konnten, ohne die stark einbauenden Zellen zu überschwärzen.

Eine besondere Erklärung verlangen unsere Befunde über das Retikulosarkom: Bei einer alle anderen Elemente verdrängenden Anzahl der Sarkomzellen ist ihr Markierungsindex der niedrigste aller bisher beobachteten basophilen Zellen; Markierungsindex und Zellzahl verhalten sich umgekehrt proportional. Neben den führenden basophilen

Sarkomzellen, die auf der Differenzierungsstufe lymphatischer Retikulumzellen stehen (1), erscheinen die übrigen Sarkomzellen morphologisch und ihrem DNS-Synthesegefälle nach als entartete grosse differenzierte Retikulumzellen und Lymphoblasten. Peripher entspricht der Fülle unreifer Zellen eine absolute Lymphopenie.

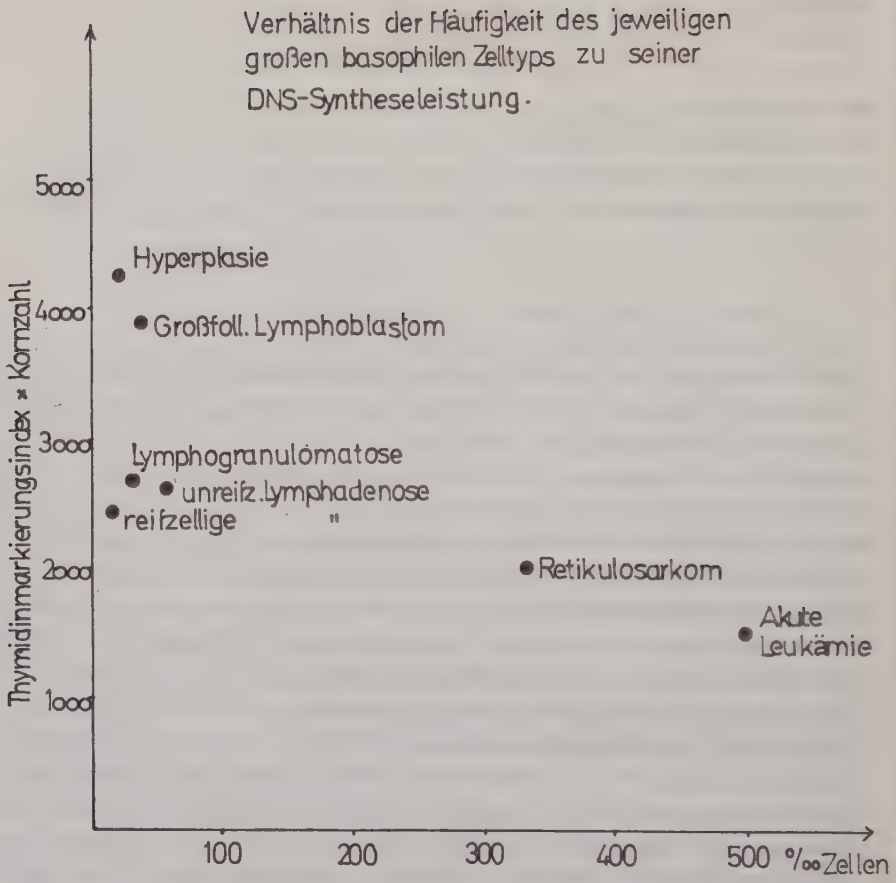
Hier also ist die lymphatische Zellreihe total in ihrer Ausdifferenzierung gestört, besonders auf der Stufe der lymphatischen Retikulumzelle scheint völlige Entdifferenzierung einzusetzen. Statt über heteroplastische Teilungen zu reifen, austretenden Zellen zu führen, redupliziert sich der Bestand in homoplastischen Teilungen ständig neu. Dem Markierungsindex nach hätte dabei die einzelne Sarkomzelle eine längere Generationszeit und Teilungsperiode als normale lymphatische Retikulumzellen. Über solche Geschwülste mit verlängerter Lebenszeit der Einzelzelle liegen auch durch JOHNSON und BOND (88) und KILLMAN et al. (94) autoradiographische Daten vor. Andererseits ist nach MENDELSOHN (129), der in soliden Tumoren Gruppen proliferierender neben solchen proliferationsunfähiger Zellen beobachtete, zu fragen, ob nicht die Klasse der morphologisch gleichartigen Sarkomzellen neben Gruppen, die ihre Teilungsfähigkeit verloren oder reduziert haben, andersartige mit normaler oder gar beschleunigter Teilungsperiodizität enthält; aus der Mischung beider Stämme in der Auszählung ergäbe sich der niedrige Markierungsindex der Gesamtpopulation.
Jedenfalls aber sind die differenzierungsgestörten Sarkomzellen z.T. auch in ihrer Proliferationsaktivität gestört. Der Prozentsatz polyploider Kernklassen unter den basophilen Zellen war in allen Fällen gering.
Das entsprechende Bild eines Tumors gleichartiger Zellen mit geringem Markierungsindex im Knochenmark bei akuter Myelose interpretierte auch KILLMANN (92) als Differenzierungsstörung mit homoplastischer Zellvermehrung.
Zu der lebhaften RNS-Synthese der Sarkomzellen mit z.T. weiter Streuung der Kornzahlen ist an den Elektrophoresebefund von Fall 20 zu erinnern: während große Tumoren bestanden, war die Gamma-Zacke in zwei Gipfel mit 11 und 16 rel.% gespalten. Nach starkem Rückgang der Tumoren unter Endoxantherapie zeigte die Gammazacke nur noch einen Gipfel von 18 rel.%, auch der vorher erhöhte $Alpha_2$-Wert war normalisiert. Der Charakter der Cytoplasmabasophilie spricht nach ACKERMAN (1) für exokrine Eiweißsynthese durch Sar-

komzellen. SPENGLER (186) hält das Retikulosarkom für eine Erkrankung mit fakultativer Paraproteinämie.

Der von uns untersuchte Fall von Großfollikulärem Lymphoblastom war durch deutlichere Differenzierung der Zellen und höhere Markierungsindizes vom Retikulosarkom, dadurch, daß sich keine Lymphoblasten oder große Lymphozyten markierten, von der Lymphadenose und dadurch, daß nur wenige veränderte Zelltypen proliferierten von Hyperplasie und Lymphogranulomatose abzugrenzen.
Auch pathologisch-anatomisch nimmt das Großfollikuläre Lymphoblastom eine Sonderstellung als Neoplasie mit anfangs noch guter Ausdifferenzierung ein (116), v. ALBERTINI (3) sieht es als "latente Praesarkomatose" an, CUSTER und BERNHARD (38) schließen durch die Beobachtung von Übergängen in Lymphadenose, Lymphogranulomatose oder Retikulosarkom auf eine labile Stellung innerhalb der Erkrankungen des lymphatischen Retikulums; ACKERMANs(1) cytochemische Befunde entsprechen denen von Zellen des Retikulosarkoms. Neben dem morphologischen Aspekt der vermehrten Zellen legt vor allem der Befund, daß sich nie Lymphoblasten oder große Lymphozyten in DNS-Markierung fanden, die Einordnung des Großfollikulären Lymphoblastoms als Differenzierungsstörung der lymphatischen Reihe auf der Stufe der lymphatischen Retikulumzelle und basophilen Rundzelle nahe. Die Polyploidisierung ist bei der atypischen lymphatischen Retikulumzelle stark ausgeprägt.
Die in allen Blastom-Zellen hohe RNS-Synthese hob sich besonders bei den spezifischen basophilen Rundzellen stark von den Normalwerten ab. In ausgeprägtester Weise zeigen unsere Befunde vom myeloischen Infiltrat im Lymphknoten den Proliferationstyp, bei dem eine Zellart alle anderen trotz anscheinend nicht erhöhter Teilungsfrequenz verdrängt. Die geringe Mitosehäufigkeit bei akuter Leukämie ist bekannt (12). Zuerst zeigten KILLMANN und CRONKITE et al. (93) in Markierungsversuchen an Menschen eine normale Generationszeit der Myeloblasten bei verschiedenen Myelosen. Diese Befunde konnten neuerdings erweitert und bestätigt werden (92). Hiernach haben Knochenmarksmyeloblasten maximale Markierungsindizes von 17 %, was unseren Werten bei einer Mittelung der verschiedenen Myeloblastentypen genau entspricht. Diese Zellen reduplizieren sich nach Stammzellart ohne jede Differenzierung ständig weiter; die Anzahl höherer Kernklassen war dabei nicht höher als bei den basophilen Zellen der bisherigen Lymphome. Zusätzlich zu den

Befunden über die verlängerte Generationszeit differenzierungsunfähiger Stammzellen kann zur Erklärung des niedrigen Markierungsindex auch hier die Angabe MENDELSOHNs (129 herangezogen werden, daß mit steigendem Prozentsatz von Tumorzellen in einem Teil dieser Zellen die Mitosefähigkeit überhaupt verlorengehe. MAUER et al. (124) fanden im Knochenmark einer akuten Lymphoblastenleukämie ebenfalls Inhomogenität der Population mit kleinem "proliferating pool".

Die vorgelegten Befunde erlaubten eine Charakterisierung der Lymphknotenschwellungen nach funktionellen Kriterien, d.h. nicht nur durch die Bestimmung der Anzahl der verschiedenen Zellen des lymphatischen Retikulums, sondern durch die Darstellung ihrer Proliferationsneigung und Eiweißsynthese und die sich aus der Gegenüberstellung dieser Daten ergebenden Schlüsse. Dabei trat ein Zelltyp des lymphatischen Systems in den Mittelpunkt der Betrachtung und zeigte bei den verschiedenen Lymphknotenschwellungen unterschiedliche funktionelle Potenzen: in gering veränderten wie in hochgradig pathologischen Lymphknoten wird die Proliferation von einer großen basophilen Zelle getragen: Im normalen Lymphknoten, bei der Hyperplasie und bei der Lymphogranulomatose von der lymphatischen Retikulumzelle, bei Lymphadenose, Großfollikulärem Lymphoblastom und Retikulosarkom von einer der lymphatischen Retikulumzelle mehr oder weniger gleichenden Zelle. Dabei aber ist die DNS-Synthese, d.h. die Proliferation dieser Zelle umso höher je seltener sie im Lymphknoten vorkommt. Das bedeutet, daß sich bei der harmlosesten Lymphknotenschwellung, der einfachen Hyperplasie, alle diese Zellen in schnellem Wechsel teilen, während sie bei den bösartigen Erkrankungen, Sarkom oder akute Leukose, relativ zur Anzahl der Zellen die geringste Proliferation haben. Die Abbildung umseitig stellt diesen Abfall der Proliferationsleistung mit zunehmender Zellzahl dar. Für die lymphatische Retikulumzelle des normalen oder des Hyperplasie-Lymphknotens erklärte sich ihr geringes Vorkommen durch teilweise heteroplastische Teilungen, während kontinuierliche Homoplasie die Fülle der Tumorzellen im Retikulosarkom-Lymphknoten hervorbringt. Das dargestellte funktionelle Gefälle zeigt, daß die Zelle mit normalem reguliertem Wachstum der Tumorzelle in ihrer Proliferationsleistung überlegen ist.



zum Text auf Seite 87

Die Untersuchung am Lymphknoten hatte es mit einem Zellsystem zu tun, das seine normale Zellzahl und Größe durch das Gleichgewicht von homoplastischer Zellvermehrung einerseits und heteroplastischer Differenzierung bis zum Ausstoß und Abbau der Zellen auf der anderen Seite aufrecht erhält (119,203). Steigerung auf der einen oder Hemmung auf der anderen Seite führt zu Zell- und damit zu Volumenszunahme dieses Systems, in unserem Fall zu Lymphknotenschwellung (153). Die Befunde über das Proliferationsverhalten ergaben für die verschiedenen Lymphknotenschwellungen jeweils spezifische Störungen in diesem Gleichgewicht und erlauben eine abschließende Charakterisierung der untersuchten Lymphome durch die Mechanismen ihrer Geschwulstentwicklung (s. Abb. Seite 9o):

Bei der Lymphknotenhyperplasie liegt eine ausgeglichene Proliferationssteigerung aller Zellen mit homoplastischen Potenzen bei gleichzeitig normaler heteroplastischer Differenzierungsreihe vor. Die Zellvermehrung resultiert also daraus, daß der Reiz vorwiegend die unreifen Zellen zu einer Steigerung ihrer Teilungsfrequenz anregt, während die Reihe weiterer Differenzierung bis zu Ausstoß und Abbau ohne Beschleunigung weiterläuft.

Die gleiche homoplastische Proliferationssteigerung fanden wir bei der Lymphogranulomatose. Zusätzlich aber setzt hier an ein oder zwei Stellen eine Fehldifferenzierung ein, durch die Zellen entstehen, die nicht mehr in die normale Differenzierungs-Abbaureihe münden und so zu einer weiteren Zellvermehrung im Lymphknoten führen.

Die chronische Lymphadenose stellte sich als Abbaustörung der Lymphozyten ohne gesteigerte Proliferation dar. Dieser Abbaueffekt allein bedeutet eine schwere Störung des Zellgleichgewichts und erklärt zusammen mit seiner hemmenden Wirkung auf die Differenzierung der Lymphoblasten die Entstehung der Lymphknotengeschwulst.

Das Retikulosarkom (und die akute Myelose, andeutungsweise auch das Großfollikuläre Lymphoblastom) wären als maligne Geschwulst im eigentlichen Sinne zu verstehen (119), bei der eine totale Differenzierungsstörung zu homoplastischer Zellvermehrung ohne Ausschwemmung und normalen Abbau führt.

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG des PATHOMECHANISMUS der UNTERSUCHTEN LYMPHOME:

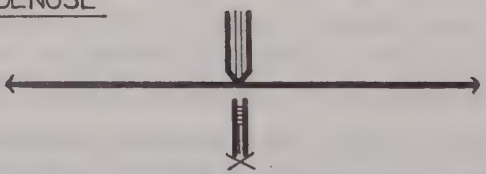
Die gesteigerte Zellzahl im Lymphknoten (= Länge der Horizontalen) als Resultante eines gestörten Gleichgewichts zwischen Proliferation (zuführender Pfeil) und Differenzierung u. Abbau (abführender Pfeil)

NORMAL

HYPERPLASIE

LYMPHOGRANULOMATOSE

LYMPHADENOSE



RETIKULOSARKOM

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Voruntersuchungen mit tierischem Material wurde in 25 frisch exstirpierten geschwollenen menschlichen Lymphknoten (8 Lymphknotenhyperplasien, 6 Lymphogranulomatosen, 5 Lymphadenosen, 3 Retikulosarkomen, 2 akuten Leukosen und 1 Großfollikulären Lymphoblastom) die DNS- und RNS-Synthese der Lymphknotenzellen durch einstündige Inkubation mit H^3-Thymidin bzw. H^3-Cytidin untersucht. Dies Verfahren bewährte sich als Modell für die Verhältnisse in vivo; es ermöglichte in der cytologisch-autoradiographischen Auswertung eine Bestimmung der relativen Größe von Proliferativität und RNS-Eiweißsynthese der einzelnen Lymphknotenzellen (I) und erlaubte Schlüsse auf den Ablauf der normalen lymphatischen Zellreihe (II) und eine Charakterisierung der untersuchten Lymphome durch die verschiedenen Mechanismen ihrer Proliferationsstörung (III):

I. Die Proliferativität im Lymphknoten nimmt in der Reihenfolge lymphatische Retikulumzelle, basophile Rundzelle, große differenzierte Retikulumzelle, mittlere differenzierte Retikulumzelle (Lymphoblast), großer Lymphozyt, kleiner Lymphozyt steil ab, die Zellhäufigkeit steigt in gleicher Reihenfolge an. Die RNS-Synthese verläuft der DNS-Synthese parallel. Die Plasmazelluläre Reihe ist durch erhöhte RNS-Synthese ausgezeichnet.

II. Als lymphopoetische Reihe ergibt sich: lymphatische Retikulumzelle und basophile Rundzelle, Lymphoblast, großer und mittlerer Lymphozyt, kleiner Lymphozyt. Die große differenzierte Retikulumzelle stellt den Übergang von undifferenzierten Retikulumzellen zur lymphatischen Retikulumzelle dar.

III. In allen untersuchten genuinen Lymphknotenschwellungen ergab sich für die lymphatische Retikulumzelle bzw. die ihr entsprechenden großen basophilen Zellen die höchste Teilungsfrequenz. Dabei ist die Proliferativität dieser Zellen umso größer je geringer ihre Anzahl im Lymphknoten ist; d.h. die Tumorzelle ist gegenüber der regulierten Zelle in ihrer Funktion beeinträchtigt. Regelmäßig kommen bei den großen basophilen Zellen auch polyploide Kernklassen vor.

a) Die Lymphknotenhyperplasie stellt eine gleichmäßige Proliferationssteigerung aller Zellen des lymphatischen Retikulums dar.

b) Bei der Lymphogranulomatose tritt zusätzlich eine Fehldifferenzierung der lymphatischen Retikulumzelle oder großen differenzierten Retikulumzelle zu den spezifischen Hodgkinzellen ein, die nur geringe Proliferativität zeigen.

c) Die Geschwulst bei der Lymphadenose entsteht ohne gesteigerte Proliferation durch eine Abbau- und Ausschwemmungsstörung der kleinen Lymphozyten.

d) Bei Retikulosarkom und akuter Leukose (geringgradig auch bei Großfollikulärem Lymphoblastom) führt völliger Verlust der Differenzierungsfähigkeit auch bei erniedrigter Teilungsfrequenz der Einzelzelle zu tumoröser Zellvermehrung.

LITERATUR

1) ACKERMAN,G.A., KNOUFF,R.A. and HOSTER,H.A.: Cytochemistry and morphology of neoplastic and nonneoplastic human lymph node cells with special reference to Hodgkin's disease. J.Nat.Cancer Inst. 12, 465-489 (1951)

2) AISENBERG,A.C.: Lymphocytopenia in Hodgkin's disease. Blood 25, 1037-1041 (1965)

3) ALBERTINI,A.v. und RÜTTNER,J.R.: Über das Wesen des großfollikulären Lymphoblastoms(Brill-Symmers-Disease) Dtsch.Med.Wschr. 1950, 27-29

4) ALTMANN,H.W.: Zur Kenntnis der Kerngestalt, des Cytozentrums und der Mitosestörung in Sternberg'schen Riesenzellen. Klin.Wschr. 42, 1117-1122,(1964)

5) ANDREASEN,E. and CHRISTENSEN,S.: The rate of mitotic activity in the lymphoid organs of the rat. Anat.Record, 103, 401-412 (1949)

6) APITZ,K.: Die Leukaemien als Neubildungen. Virch.Arch.Path.Anat. 299, 1-69 (1937)

7) ASCHOFF,L.:Das reticuloendotheliale System. Ergeb.Inn.Med.u.Kdhk. 26, 1-118 (1924)

8) BASERGA,R.:A study on the establishment and growth of tumor metastases with tritiated thymidine. Cancer Res. 20, 910-917 (1960)

9) BEGEMANN,H.: Klinische und experimentelle Beobachtungen an immunisierten Lymphknoten. Schulz, Freiburg 1953

10) BEGEMANN,H.: Morbidität, Erscheinungsformen und Ätiologie der Lymphogranulomatose. In Keiderling,W. ed. Beiträge zur Inneren Medizin. Festschr. L.Heilmeyer, F.K. Schattauer, Stuttgart 1964

11) BEGEMANN,H.: Die granulomatösen Retikulumzellwucherungen. In Handb. d. inn. Med. Bd.II, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, -im Druck-

12) BEGEMANN,H. und HEMMERLE,W.: Die Mitosetätigkeit des menschlichen Knochenmarks und ihre Beeinflussung durch zytostatische Substanzen. Klin.Wschr. 27, 530-537 (1949)

13) BEGEMANN,H. und HARWERTH,H.G.: Praktische Haematologie. Thieme, Stuttgart 1961.

14) BENNINGHOFF,A.: Funktionelle Kernschwellung und Kernschrumpfung. Anat.Nachr. 1, 50-52 (1950)

15) BESSMANN,M.I., SIMMS,E.S. and KORNBERG,A.: Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. II.General properties of the reaction. J.biol. Chem. 233, 171-177(1958)

16) BOND,V.P., FLIEDNER,T.M., CRONKITE,E.P., RUBINI,J.R., BRECHER,G. and SCHORKE,P.K.: Proliferative potentials of bone marrow and blood cells studied by in vitro upstake of H-3-thymidine. Acta haemat., Basel 21, 1-15 (1959)

17) BOND, V.P., CRONKITE, E.P., FLIEDNER,T.M. and SCHORKE,P.: Deoxyribonucleic acid synthesizing cells in peripheral blood normal human beings. Science 128, 2o2-2o3 (1958)

18) BOSTICK,W.L.: Evidence for the virus etiology of Hodgkin's disease. Ann.N.Y. Acad. Sci.73, 3o7-335 (1958)

19) BOYD,G.A.: Autoradiographie in biology and medicine. Academy Press, New York 1958.

2o) BRAUNSTEINER,H.: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen. Thieme, Stuttgart 1959.

21) BRAUNSTEINER,H., FELLINGER,K. und PAKESCH,F.: Electron-microscopic investigations in sections from nodes and bone marrow in malignant blood diseases. Blood 12, 278-293 (1957)

22) BRAUNSTEINER,H. und PAKESCH,F.: Über die Anwendung der Elektronenmikroskopie in der klinischen Hämatologie. Blut 5, 225-231 (1959)

23) BRAUNSTEINER,H., PARTAN,J. und THOMB,N.: Über die Beziehung von Erkrankungen des lymphatischen Systems zur Allergie vom verzögerten Typ. Blut 5, 36-4o (1959)

24) BRAUNSTEINER,H., HOFER,R. und SAILER,S.: Beobachtungen an Thymidin markierten Zellen im Entzündungsgewebe. Wien.Zschr.inn.Med. 42, 54-57 (1961)

25) BRÜCHER,H.: Systematik der Retikulosen. Internist 3, 95-1o3 (1962)

26) BRYANT,B.J.: Reutilisation of Leukocyte DNA by cells of regenerating liver. Exp.Cell.Res. 27, 7o-79 (1962)

27) BÜNGELER,W.: Die Definition des Geschwulstbegriffes und die Abgrenzung der Hyperplasien gegenüber den Geschwülsten. Verh. Deu.Ges.Path. 1951, 1o-28

28) BUSANNY-CASPARI,W.: Autoradiographische Untersuchungen mit H-3-Thymidin über die DNS-Synthese in Leberzellen verschiedener Ploidiestufe. Frankf. Zeitschr. Path. 72, 123-134 (1962)

29) BUTENANDT,A. und DANNENBERG,H.: Die Biochemie der Geschwülste. in Büchner,F., Letterer,E. und Roulet,F. ed. Handb.Allg.Path.VI.Band,3.Teil Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956.

31) CASPERSSON,T.: Studien über den Eiweißumsatz der Zelle. Naturwissenschaften 29, 33-43 (1941)

32) CAZAL,P.,CARLI,G.,FISCHER,J.: L'electrophorèse du serum dans la maladie de Hodgkin (35 cas, 138 analyses). Presse méd. 64, 184-185 (1956)

33) COOPER,H.L. and RUBIN,A.D.: RNA-metabolism in lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin. Blood 25, 1o14-1o27 (1965)

34) CRADDOCK,C.G., NAKAI,G.S., FUKUTA,H. and VANSLAGER,L.M.: Proliferative activity of the lymphatic tissue of rats as studied with tritium-labeled thymidine. J.exp.Med. 12o, 389-412 (1964)

35) CRONKITE,E.P., FLIEDNER,T.M., BOND,V.P., RUBINI,J.R.,BRECHER, G. and QUASTLER,H.: Dynamics of haemopoietic proliferation in man and mice studied by thymidine-H-3-incorporation into DNA. U.N.Internat.Conf. Atomic.Energy 84o, 19o-198 (1958)

36) CRONKITE,E.P., GREENHOUSE,S.W.,BRECHER,G. and BOND,V.P.: Implication of chromosone structure and replication on hazard of tritiates thymidine and the interpretation of data on cell proliferation. Nature 189, 153-154 (1961)

37) CSANK,J.,FREI,J.,VANOTTI,A.: Examen de láctivitê enzymatique de ganglions lymphatiques dans le lymphogranulome malin. Schweiz.Med.Wschr. 17,499-5o6 (1961)

38) CUSTER,R.P. and BERNHARD,W.G.: The interrelationship of Hodgkin's disease and other lymphatic tumors. Amer.J.med.Sci. 216, 625-629 (1948)

39) DEFENDI,V. and MASON,L.A.: Studies on the relationship of DNA-synthesis time to proliferation time in cultures of mammalian cells. Path.Biol. 9, 525-528 (1961)

4o) DREW,R.M.: zit. bei Feinendegen et al. Exp.Cell.Res. 22,381-4o5 (1961)

41) EHRICH,W.E.: Morphologie und Physiologie der Antikörperbildung. Verh.dtsch.Ges.Path. 46, 1o-48 (1962)

42) EPSTEIN,L.B. and BRECHER,G.: DNA and RNA synthesis of circulating atypical lymphocytes in infectious mononucleosis. Blood 25, 197-2o4 (1965)

43) EVERETT,N.B., RIEKE,W.O., REINHARDT,W.O. and YOFFEY,J.M.: Radioisotopes in the study of blood cell formation with special reference to lymphocytopoiesis. CIBA-Symposium on Haemopoiesis pp 43-7o, London 196o.

44) FEINENDEGEN,L.E., BOND,V.P., PAINTER,R.B.: Studies on the relationship of RNA-synthesis, DNA-synthesis and precursor pool in human tissue culture cells studied with tritiated thymidine nucleosides. Exp.Cell.Res.22, 381-4o5 (

45) FEINENDEGEN,L.E. and BOND,V.P.: Observations on nuclear RNA during mitosis in human cancer cells in cytidine. Exp.Cell.Res. 3o, 393-4o4 (1963)

46) FICHTELIUS,K.E.: Neuere Untersuchungen zum Verständnis der Lymphozytenfunktion. Schweiz.Med.Wschr. 91,1181-1186 (1961)

47) FLIEDNER,T.M.: Persönliche Mitteilung.

48) FLIEDNER,T.M.,KEESE,M.,CRONKITE,E.P. and ROBERTSON,J.S.: Cell proliferation in germinal centers of the rat spleen. Ann.N.Y.Acad.Sci.113, 578-594 (1964)

49) FRIEDKIN,M.: Studies of deoxyribonucleic acid synthesis in embryonic tissues with thymidine-C-14. J.biol.Chem.22o, 627-637 (1956)

5o) FRIEDKIN,M.,WOOD,H.: Utilization of thymidine C-14 by bone marrow cells and isolated thymus nuclei. J.biol.Chem. 22o, 639-651 (1956)

51) FRIEDKIN,M.: Speculations on the significance of thymidylic acid synthesis in the regulation of cellular proliferation. In Stohlman,F.jr.ed. The kinetics of cellular proliferation, Grune & Stratton, New York 1959.

52) FRAJOLA,W.J., GREIDER,M.H., BOURONDE,B.A.: Cytology of the Sternberg-Reed cell as revealed by the electron microscope. Ann.N.Y.Acad.Sci. 73, 221-237 (1958)

53) FRESEN,O.: Die Pathomorphologie des Retothelialen systems. Verh.dtsch.Ges.Path.37, 26-85 (1954)

54) FRESEN,O.: Pathologie der Lymphogranulomatose. Folia haemat.N.F. 8, 19o-2o3 (1963)

55) FRY,R.J.M., LESHER,S.and KOHN,H.J.: Estimation of time of generation of living cells. Nature 191, 29o-291 (1961)

56) GALL,E.A.: The cytological identity and interrelation of mesenchymal cells of lymphoid tissue. Ann.N.Y.Acad. Sci.73,12o-131 (1958)

57) GOWANS,J.L. and MC GREGOR,D.D.: The production of lymphocytes by lymphoid tissue cell proliferation. In Lamerton, L.F. and Fry.R.J.M. ed. Cell Proliferation, Oxford 1963.

58) GRAND,C.G. : cytoplasmic inclusions and the characteris tics of Hodgkins diseased lymphnodes in tissue culture. Cancer Res.9, 183-192 (1949)

59) GREULICH,R.C.,CAMERON,J.L and THRASHER,J.D.: Stimulation of mitosis in adult mice by administration of thymidine. Proc.Nat. Acad.Sci.,Wash. 47, 743-748 (1961)

6o) GRUNDMANN,E.: Cytologische Untersuchungen über Formen und Orte der Lymphozytenreifung bei der Ratte. Verh. dtsch.Ges.path.41,261-266 (1958)

61) GRUNDMANN,E.: Die Bildung der Lymphozyten und Plasmazellen im lymphatischen Gewebe der Ratte. .Beitr.path.Anat. 119, 217-257 (1958)

62) GRUNDMANN,E.: Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Cytomorphologie der lymphatischen Strukturen bei Entzündung sowie unter Cortison und DOCA. Beitr.path.Anat. 119, 377-432 (1958)

63) GRUNDMANN,E.: Allgemeine Cytologie. Thieme, Stuttgart 1964.

64) HAMILTON,L.D.: Nucleic acid turnover studies in human leukaemic cells and the function of lymphocytes. Nature 178, 597-599 (1956)

65) HAMILTON,L.D.: Carbon-C-14-labeling of DNA in studying hematopoietic cells. In Stohlman,F.jr.ed. The kinetics of cellular proliferation. Grune & Stratton, New york 1959.

66) HARBERS,E.: Autoradiographie als histochemisches Untersuchungsverfahren. In Handbuch der Histochemie,I,Fischer, Stuttgart 1958.

67) HARBERS,E.: Autoradiographie. In Schwiegk,H. und Turba,W. ed.Künstliche Radioisotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, I,Springer,Berlin 1961.

68) HARBERS,E.: die Nukleinsäuren.Thieme,Stuttgart 1964.

69) HARBERS,E. and HEIDELBERGER,C.: Studies on nucleic acid biosynthesis in Ehrlich ascites cells suspended in a medium permitting growth. J.biol.Chem. 234, 1249-1254 (1959)

7o) HARRIS,H.: The initiation of deoxyribonucleic acid synthesis in the connective tissue cells with some observations on the function of the nucleolus. Biochem.J,. 72, 54-6o (1959)

71) HARRIS,H.: Turnover of nuclear and cytoplasmic ribonucleic acid in two types of animal cells with some further observation on the nucleolus. Biochem.J. 73, 362-369(1959)

72) HAYHOE,F.G.J. and QUAGLINO,D.: Autoradiographic investigations RNA and DNA metabolism of human leukocytes cultured with phytohaemagglutinin; uridine-5-H^3 as a specific precursor of RNA. Nature 205, 151-156 (1965)

73) HECKNER,F.: Cytologie und Klinik der Lymphogranulomatose. Ergeb.inn.Med.Kinderheilk.N.F. 10,512-593 (1958)

74) HEILMEYER,L. und BEGEMANN,H.: Atlas der klinischen Haematologie und Cytologie.Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.

75) HEVESY,G.v.: Radioisotope für Untersuchungen in Physiologie, Pharmakologie und Diagnostik. In Schwiegk,H. und Turba,W.ed. Künstliche Radioisotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie,I,Springer, Berlin 1961.

76) HODGKIN,T.: On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Trans roy.med.chir.Soc. Glasg. 17, 68-114 (1832)

77) HOOGSTRATEN,J.: The nature of Leukemia.Proc.3.internat. Congr.Internat.Soc.Hemat.Heinemann Ltd. London 1951.

78) HORSTER,J.A.: Zur Ätiologie und Pathogenese der Lymphogranulomatose. Dtsch.Arch.klin.Med. 199, 327-339 (1952)

79) HORSTER,H.A. and REIMAN,M.S.: Studies in Hodgkin's syndrome. The morphology and growth pattern of explant cells in vitro. Cancer.Res.10, 423-430 (1950)

80) HOWARD,A. and PELC,S.R.: Synthesis of desoxyribonucleic acid in normal and irridated cells and its relation to chromosome breakage. Heredity (Suppl.) 6,261-271 (1953)

81) HUGHES,W.L.: The metabolic stability of deoxyribonucleic acid. In Stohlman, F. jr.ed. The Kinetics of cellular proliferation. Grune & Stratton, New York 1959.

82) HUGHES,W.L.: Autoradiography with tritium: the duplicating mechanism of chromosomes and the chronology of events related to nucleic acid synthesis. Proc.2 nd UN Intern.Conf. on peaceful use of atomic energy 25, 203 (1959)

83) JACKSON,H.jr. and PARKER,F.jr.: Hodgkin's disease and allied disorders. Oxford Univ.Press,New York 1947

84) JACOBJ,W.: Die Zellkerngröße beim Menschen. Ein Beitrag zur quantitativen Zytologie. Z.mikro.anat.Forsch. 38, 161-240 (1935)

85) JANSSEN,W.: Morphologie und Systematik der Retikulosen. Z.ärztl.Fortbild.52, 1o16-1o25 (1958)

86) JOHNSON,H.A. and CRONKITE,E.P.: The effect of tritiated thymidine on mouse spermatogonia. Radiat.Res.11, 825-831 (1959)

87) JOHNSON,H.A.,HAYMAKER,W.E.,RUBINI,J.R.,FLIEDNER,T.M., BOND,V.P. and HUGHES,W.L.: A radioautographic of a human brain and glioblastoma multiforme after the in vivo uptake of tritiated thymidine. Cancer 13, 636-642 (196o)

88) JOHNSON,H.A. and BOND,V.P.: A method of labeling tissues with tritiated thymidine in vitro and its use in comparing rates of cellproliferation in duct epithelium, fibroadenoma and carcinoma of human breast. Cancer 14, 639-643 (1961)

89) JORKE,D.: Die Lymphoidzellen des Blutes. Akademie-Verlag, Berlin 1961.

9o) KASSEL,R.: Etiological considerations in Hodgkin's disease. Ann.N.Y.Acad.Sci. 73, 335-343 (1958)

91) KEMBER,N.: Quantitative studies on radiation injury to bone in experimental animals. Ph.D.Thesis University of London 1961.

92) KILLMANN,S.A.: Proliferative activity of blast cells in leukemia and myelofibrosis. Acta.med.Scand. 178, 263-28o (1965)

93) KILLMANN,S.A., CRONKITE,E.P., ROBERTSON,J.S., FLIEDNER,T.M. BOND,V.P.: Estimation of phases of life cykle of leukemic cells from labeling in human beings in vivo with tritiated thymidine. Lab.Invest. 12, 671-684 (1963)

94) KILLMANN,S.A.,CRONKITE,E.P., FLIEDNER,T.M. and BOND,V.P.: Cell proliferation in multiple myeloma studied with tritiated thymidine in vivo. Lab.Invest. 11, 845-858 (1962)

95) KISIELESKI,W.E., SMETANA,F.: Tritium in biological studies. Atompraxis 4, 261-265 (1958)

96) KLIMA,R.: Zur Morphologie und klinischen Pathologie der lymphatischen Reaktion. Schweiz.Med.Wschr. 91, 1165-1169 (1961)

97) KLIMA,R. und BEYREDER,J.: Lymphatische Reaktion als Morphologisches Substrat bei entzündlichen Vorgängen und bei Lymphogranulom. Wien.Klin.Wschr. 65, 775-778 (1953)

98) KLIMA,R. und GOTT,E.: Lymphogranulomatose. In Heilmeyer u. Hittmaier ed Handb. der ges. Haematologie Band V, Urban & Schwarzenberg, München 1964.

99) KOBURG,E.: The use of grain counts in the study of cell proliferation. In Lamerton L.F. and Fry, R.J.M. ed. Cell Proliferation, Oxford 1963.

1oo) KOBURG,E. und SCHULTZE,B.: Autoradiographische Untersuchungen mit H-3-Thymidin über die Dauer der DNS-Synthese, der Ruhephase und der Mitose bei proliferierenden Systemen wie den Epithelien des Darmes, des Oesophagus und der Cornea der Maus. Verh.Dtsch.Ges.Path. 45, 1o3-1o7 (1961)

1o1) KOPAC,M.J. and MATEYKO,G.M.: Malignant nucleoli: cytological studies and perspectives. Ann.N.Y.Acad.Sci. 73, 237-281 (1958)

1o2) KORNGUTH,S.E., ANDERSON,J.W., LADINSKY,J. and THOMPSON,H.G.: Cellular localization of rapid RNA and protein-synthesis induced in presensitized lymphocytes by a cationic protein from brain. Exp.Cell.Res. 37, 65o-661 (1965)

1o3) LAJTHA,L.G. and OLIVER,R.: The application of autoradiography in the study of nucleic acid metabolism. Lab.Invest. 8, 214-224 (1959)

1o4) LANDSTEINER,K. and CHASE,M.W.: Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds. Proc.Soc. exp.Biol.(N.Y.) 49, 688 (1942)

1o5) LANGER,E.: Kernveränderungen an Rattenlebern unter Einwirkung des cancerogenen Stoffes 4-Dimethylaminoazobenzol (Buttergelb). Z.Krebsforsch. 52, 443-454 (1942)

1o6) LAUF,P., SEEMAYER,N. und OEHLERT,W.: Die Größe und der zeitliche Verlauf der RNS-Synthese in den Ehrlich-Ascites-Tumorzellen der weißen Maus. Z.Krebsforsch. 64, 49o-498 (1962)

1o7) LAVES,W.: Contributions to the cytochemistry of Leukemias. Proc. 3. internat.Congr.Internat.Soc. Hemat. Heinemann Ltd.London 1951.

1o8) LEBLOND,C.P. and WALKER,B.E.: Renewal of cell populations. Physiol.Rev. 36,255-276 (1956)

1o9) LEIBER,B.: Der menschliche Lymphknoten. Urban & Schwarzenberg, München 1961.

11o) LENNERT,K.: Histologische Studien zur Lymphogranulomatose. I. Die Cytologie der Lymphogranulomzellen. Frankf.Z.Path.64, 2o9-234 (1953)

111) LENNERT,K.: Studien zur Histologie der Lymphogranulomatose. II. Die diagnostische Bedeutung der einzelnen Zellelemente im lymphogranulomatösen Lymphknoten. Frankf.Z.Path.64, 343-356 (1953)

112) LENNERT,K.: Uber die Erkennung von Keimzentrumzellen im Lymphknotenausstrich. Klin.Wschr. 1957,113o-1132

113) LENNERT,K.: Uber Morphologie, Funktion und maligne Neoplasien der Lymphozyten. Z.Haut-Geschlkr. 28, 389-4o5 (196o)

114) LENNERT,K.: Lymphknoten. Diagnostik in Schnitt und Ausstrich. Cytologie und Lymphadenitis. Handbuch spez.Path.Anat.Hist.I.Band/III. Bandteil A. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.

115) LENNERT,K.: Fermenthistochemische Untersuchungen am lymphoretikulären Gewebe. In Cyto- und Histochemie in der Hämatologie.9.Freiburger symposion 1962. S.363-383. Springer-Göttingen-Heidelberg.

116) LENNERT,K.: Pathologie der Halslymphknoten. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964.

117) LENNERT,K. und LOFFLER,H.: Fermenthistochemische Untersuchungen der Antikörperbildungsstätten. Verh.dtsch. Ges.Path. 46, 115-118 (1962)

118) LESCH,R., SCHIESSLE,W. und OEHLERT,W.: Autoradiographische Untersuchungen zur DNS-Synthese an menschlichem Exzisionsmaterial aus dem Bronchialbaum. Beitr.path.Anat.allg.Path. 129,297-3o6 (1963)

119) LETTERER,E.: Allgemeine Pathologie. Thieme,Stuttgart 1959.

12o) LEVI,H.: The interpretation of autoradiograms especially when using tritium as a tracer. Scand.J.Haemat. 1, 138-149 (1964)

121) LEWIS,W.H. and WEBSTER,L.T.: Wandering cells, endothelial cells and fibroblasts in cultures from human lymph nodes. J.Exp.Med. 34, 397 (1921)

122) LONDON,E.S.: Etudes sur la valeur physiologique et pathologique de l'émanation du radium. Arch.Elect.med. 12, 363-372 (19o4)

123) MANKIN,Z.W.: Experimentell-histologische Untersuchungen über normale und pathologisch veränderte Lymphknoten des Menschen. Beitr.path.Anat. 96, 248-3o8 (1936)

124) MAUER,A.M. and FISHER,V.: Invitro study of cell kinetics in acute leukaemia. Nature 197,574-576 (1963)

125) MAURER,W. und KOBURG,E.: Autoradiographische Untersuchungen mit H-3-Thymidin über den zeitlichen Verlauf der DNS-Synthese bei den Epithelien des Darms und bei anderen Zellarten der Maus. Verh.dtsch.Ges.Path. 45, 1o8-112 (1961)

126) MAXIMOW,A.: Untersuchungen über Blut und Bindegewebe VII. Über in vitro Kulturen von lymphoidem Gewebe des erwachsenen Säugerorganismus. Arch.Mikrosk.Anat. 96, 494-527 (1922)

127) MAXIMOW,A.: Behavior of leukocytes and endothelium cells in tissue cultures. Tr.Chicago Path.Soc. 12, 164-166 (1923)

128) MEIER,R.,POSERN,E. und WEITZMANN,E.: Das Wachstum des menschlichen Lymphogranuloms in vitro. Virch.Arch.Path.Anat. 299, 329-338 (1937)

129) MENDELSOHN,M.L.: Cell proliferation and tumor growth. In Lamerton,F.D. and Fry,R.J.M. ed. Cellproliferation, Blackwell, Oxford 1963.

13o) MENDELSOHN,M.L.,DOHAN,F.C. and MOORE,H.A.: Autoradiographic analysis of cellproliferation in spontaneous breast cancer of C_3H mouse. J.nat. Cancer Inst. 25, 477-484 (196o)

131) MILLER,J.J. and MITCHELL,J.: Possible spezies differences in RNA metabolism in lymph node cells. Blood 25, 1oo9-1o13 (1965)

132) MITCHELL,J.: Autoradiographic studies of nucleic acid and protein metabolism in lymphoid cells. Aust.J.exp.Biol.Med.Sci. 42, 347-362 (1964) und 42, 362-373 (1964)

133) MOESCHLIN,S.: Beitrag zur Morphologie der retikuloendothelialen Zellen des intravitalen Lymphknotenpunktates. Folia haemat.(Leipzig) 65, 181-192 (1941)

134) MOESCHLIN,S.: Hodgkin cells as tumor cells.In Proc. 3. internat.Congr.Internat.Soc.Hemat. Heinemann Ltd., London 1951.

135) MORGAN,J.F.,MORTON,H.J. and PARKER,R.C.: Nutrition of animal cells in tissue culture. Proc.Soc.exp.Biol. 73, 1-8 (195o)

136) NASS,M.K., NASS,S. and AFZELIUS,B.A.: The general occurence of mitochondrial DNA. Exp.Cell.Res.37, 516-539 (1965)

137) OEHLERT,W.: Autoradiographische Untersuchungen zur Ribonukleinsäuresynthese in den verschiedenen Strukturen der Zelle. Beitr.path.Anat. 124, 311-35o (1961)

138) OEHLERT,W., DORNER,P. und LESCH,R.: Autoradiographische Untersuchungen über die DNS-Synthese in überlebendem Tumorgewebe des Menschen. Beitr.path.Anat. 128, 468-48o (1963)

139) OEHLERT,W., HÄMMERLING,W. und BÜCHNER,F.: Der zeitliche Ablauf und das Ausmaß der Desoxyribonukleinsäuresynthese in der regenerierenden Leber der Ratte nach Teilhepatektomie. Beitr.path.Anat. 126, 91-112 (1962)

14o) OEHLERT,W. und LESCH,R.: Autoradiographische Untersu chungen des RNS- und DNS-Stoffwechsels in menschlichen Tumoren. Europ.J.Cancer 1, 295-298 (1965)

141) OEHLERT,W., SEEMAYER,N. und LAUF,P.: Autoradiographische Untersuchungen über den Generationszyklus der Zellen des Ehrlich-Ascites-Carcinoms der weißen Maus. Beitr.path.Anat. 127, 63-77 (1962)

142) ORTEGA,L.G. and MELLORS,R.C.: Cellular sites of formation of gamma-globulin. J.exptl.Med.1o6,627-639 (1957)

143) PAINTER,R.B. and DREW,R.M.: Studies on deoxyribonucleic acid metabolism in human cancer cell cultures (HeLa). Lab.Invest. 8, 278-285 (1959)

144) PALTAUF,R.: Über die Eintrittspforte des Virus der Lymphogranulomatose. Wien.klin.Wschr. 42, 437-439 (1929)

145) PELC,S.R.: Radiation doses in tracer experiments involving autoradiography. CIBA Foundation Conference on Isotopes in Biochemistry. The Blackiston Co., Philodelphia 1951.

146) PELC,S.R.: The stripping-film technique of autoradiography. Int.J.appl.Radiat. 1, 172-177 (1956)

147) PETRAKIS,N.L., BOSTICK,W.L. and SIEGEL,B.V.: The deoxyribonucleicacid content of Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease. J.nat.Cancer Inst. 22, 551-554 (1959)

148) PILGRIM,C.H. und MAURER,W.: Autoradiographische Untersuchung über die Konstanz der DNS-Verdoppelungsdauer bei Zellarten von Maus und Ratte durch Doppelmarkierung mit H-3- und C-14-Thymidin. Exp.Cell.Res. 37, 183-199 (1965)

149) POTTER,E.L.: Hodgkin's disease, with special reference to its differentiation from other diseases of lymphnodes. Arch.Path. 19, 139-158 (1935)

15o) POTTER,R.L. and NYGAARD,O.F.: The conversion of thymidine to thymidine nucleotides and deoxyribonucleic acid in vivo. J.biol.Chem. 238, 215o-2155 (1963)

151) PRESCOTT,D.M.: RNA and protein replacement in the nucleus during growth and division and the conservation of components in the chromosomes. In Harris,R.J.C.ed.Cell Growth and Cell Division. New York 1963.

152) PRESCOTT,D.M. and KIMBALL,R.F.: Relation between RNA,DNA and protein synthesis inthe replicating nucleus of Euplotes. Proc.Nat.Acad.Sci. 47, 686-693 (1961)

153) QUASTLER,H.: Steady state and proliferation. In Lamerton, F.D. and Fry, R.J.M. ed. Cell proliferation. Blackwell, Oxford, 1963.

154) RAPPAPORT,H., WINTER,W.J. and HICKS,E.B.: Follikular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphomas. Cancer 9, 792-821 (1956)

155) REBUCK,J.W., MONTO,R.W., MONAGHAN,E.A. and RIDDLE,J.M.: Potentials of the lymphocyte with an additional reference to its dysfunction in Hodgkin's disease. Ann.N.Y.Acad.Sci. 73, 8-38 (1958)

156) REBUCK,J.W. and LO GRIPPO,G.A.: Characteristics and interrelationships of the various cells in the RE-Cell, macrophage, histiocyte and plasma cell series in man. Lab.Invest. 1o, 1o68-1o9o (1961)

157) REED,D.M.: On the pathological change in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins Hosp.Rep. 1o, 133-196 (19o1)

158) REINAUER,H.: Morphologische Befunde an Lymphknoten bei infektiöser Mononukleose. Virch.Arch.path.Anat. 332, 56-82 (1959)

159) REVESZ,L., FORSSBERG,A. and KLEIN,U.: Quantitative studies on the multiplication of neoplastic cells in vivo.J.nat.Cancer Inst. 17, 37-47 (1956)

16o) RICHTER,K.M.: Some in vitro and in vivo studies on several mesenchymal cell types bearing on the problem of the retikuloendothelial system. Ann.N.Y.Acad.Sci. 73, 139-186 (1958)

161) RICHTER,H.: Lymphogranulomatose und Virusätiologie. Blut 6, 65-67 (196o)

162) RIEKE,W.O., CAFFREY,R.W. and EVERETT,N.B.: Rates of proliferation and interrelationships of cells in the mesenteric lymph node of the rat. Blood 22, 674-689 (1963)

163) RIGLER,R.: Die Wirkung entzündlicher Reaktionen auf Kernzahl, Desoxyribonukleinsäuregehalt und Trockengewicht der Mäuseleberzelle. Exptl.Cell Res. 3o, 16o-17o (1963)

164) ROBERTSON,J.S., BOND,V.P. and CRONKITE,E.P.: Resolution and image spread in autoradiographs of tritium-labeled cells. Internat.J.Appl.Rad.Isotopes. 7, 33-37 (1959)

165) ROTTER,W. und BÜNGELER,W.: Blut und blutbildende Organe. Kaufmann,E. und Staemmler,M.: Lehrbuch der spez.path.Anat. Gruyter & Co. Berlin 1955,I.1.

166) ROTTINO,A.: On vitro studies of lymphnodes involved in Hodgkin's disease.II.Tissue culture studies; formation, behavior and significance of the multinucleated giant cells. Arch.Pathol. 47, 328 (1949)

167) ROTTINO,A.: Outline of problems in Hodgkin's disease. Ann.N.Y.Acad.Sci.73, 4-7 (1958)

168) RUBINI,J.R. and CRONKITE,E.P.: Blockade of tritiated thymidine utilization in vitro. Proc. 8.Congr.Europ.Soc.Haemat. 1961, Karger, Basel-New York 1962.

169) RUBINI,J.R., KELLER,S. and CRONKITE,E.P.: in vitro labeling of bone marrow and leukemic blood leukocytes with tritiated thymidine. J.Lab.Clin.Med.(St.Louis) 66, 483-492 (1965)

17o) SAINTE-MARIE,G. and LEBLOND,C.P.: Tentative pattern for renewal of lymphocytes in cortex of the rat thymus. Proc.Soc.exp.Biol. 97, 263-27o (1958)

171) SCHERFT,J.P.: Lymphklierweefsel in vitro, in het bijzonder dat van Patienten met de Ziekte van Hodgkin. Dissertation, Univ.Leiden 1961.

172) SCHERFT,J.P.: Lymphklierweefsel in vitro. In 11. Jaarboek Kankeronderzoek, Amsterdam 1961.

173) SCHINDLER,R.: Fortschritte und Ergebnisse der Zellkulturmethodik. Experientia (Basel) 17, 97-1o6 (1961)

174) SCHMID,J.R. und OECHSLIN,R.C.: Mononucleosis infectiosa. Eine Autoradiographische Studie der DNS- und RNS-Synthese in vitro. Schweiz.med.Wschr. 94, 1395-1397 (1964)

175) SCHMID,J.R. und MOESCHLIN,S.: Klinische und autoradiographische Untersuchung einer Makroglobulinämie Waldenström (miliare Lungenform) Med.Klin. 59, 4o1-4o8 (1964)

176) SCHMID,J.R., KIELY,J.M. and TAUXE,W.N., OWEN,C.A.: In vitro DNA and RNA synthesis in human bone marrow cells: a study of 12 normal subjects and 12 patients with lymphoplasmocytic disorders. Blood 27, 31o-319 (1966)

177) SCHNITZER,A.: Die lymphatische Leukämie in neuer Sicht. Schweiz.med.Wschr. 5o, 1542.1543 (1961)

178) SCHOOLEY,J.C.: Autoradiographic observation of plasmacell formation. J.Immunol. 86, 331-337 (1961)

179) SCHOOLEY ,J.C., BRYANT,B.J. and KELLY,L.S.: Preliminary autoradiographic observations of cellular proliferation in lymphoid tissues, using tritiated thymidine. In Stohlman,F.jr.ed. The kinetics of cellular proliferation. Grune and Stratton. New York 1959.

18o) SCHREK,R.: Prolonged survival time of human leukemic lymphocytes in vitro. Proc.Soc.exp.Biol. 116, 298-3oo (1964)

181) SCHULTZE,B. and OEHLERT,W.: Autoradiographic incorporation of H-3-thymidine into cells of rat and mouse. Science 1960, 737-738.

182) SCHWARTZ,D.L., PIERRE,R.V., SCHEERER,P.P., REED,E.C. and LIMMAN,J.W.: Lymphosarkoma cell leukemia. Amer.J.Med. 38, 778-786 (1965)

183) SIEGEL,B.V. and SMITH,M.E.: Tissue culture studies on the lymphomas with particular reference to Hodgkin's disease. Path.Microbiol. 24, 1o72-1o79 (1961)

184) SISKEN,J.E. and KINOSITA,R.: Timing of DNA-synthesis in the mitotic cycle in vitro. J.biophys.biochem. Cytol. 9 5o9-517 (1961)

185) SOKAL,E. and PRIMIKIROS,N.: The delayed skintest response in Hodgkin's disease and lymphosarkoma. Cancer 14, 597-6o7 (1961)

186) SPENGLER,G.A., ROULET,D.L.A., RICCI,C., SCHNIDER,U., SCHOPP, W., KAPPELER, R. und RIVA,G.: Paraproteinämie bei chronischer Lymphadenose. Schweiz.med.Wschr. 34, 984-996 (1961) und 35, 1o25-1o29 (1961)

187) STEEL,G.G. and LAMERTON,L.F.: The turnover of tritium from thymidine in tissues of the rat. Exp.Cell Res. 37, 117-131 (1965)

188) STERNBERG,C.: Über eine eigenartige, unter dem Bild der Pseudoleukaemie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Z.Heilk.19,21-91(1898)

189) STERNBERG,C.: Lymphogranulomatose und Retikuloendotheliose. Ergebn.allg.Path.path.Anat. 3o, 1-76 (1936)

19o) STOBBE,H.: Hämatologischer Atlas. Akademie-Verlag Berlin 196o.

191) STOCKHUSEN,G.: Inauguraldiss. München 1967.

192) TAYLOR,H., WOODS,P.S., and HUGHES, W.H.: The organisation and duplication of chromosones as revealed by autoradiographic studies using tritium-

labeled thymidine. Proc.nat.Acad.Sci.Wash. 43, 122-127 (1957)

193) THOMAS,E.D.: Observations on DNA synthesis by bone marrow in vitro: stability and pitfalls. In Stohlman,F. jr.ed. The kinetics of cellular proliferation. Grune & Stratton. New York 1958.

194) THOMSON,R.Y., PAUL,J., and DAVIDSON,J.N.: The metabolic stability of the nucleic acids in cultures of a pure strain of mammalian cells. Biochem.J. 69, 553-561 (1958)

195) TRAUTMANN,F. und HOHENADEL,B.: Zellkulturgewebsergebnisse am Lymphgewebe verschiedener lymphatischer Erkrankungen. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 58, 137 (1952)

196) TROWELL,O.A.: The sensitivity of lymphocytes to ionizing radiation. J.Path.Bact. 44, 687-7o4 (1952)

197) TROWELL,O.A.: The culture of lymphnodes in synthetic media. Exp.Cell Res. 9, 258-276 (1955)

198) TROWELL,O.A.: Some properties of lymphocytes in vivo and in vitro. Ann.N.Y.Acad.Sci. 73, 1o5-112 (1958)

199) UNDRITZ,E.: Pathologic polyploidie (heteroploidie) of the blood cells and its significance in leukemia. Proc.3.internat.Congr.Internat. Soc.Hemat.Heinemann Ltd.London 1951.

2oo) UNDRITZ,E.: Hämatologische Tafeln, Sandoz A.G. Basel 1952

2o1) WEICKER,H.: Zellteilung und Zellteilungsstörungen. In Heilmeyer und Hittmaier ed. Handb. der ges. Haemat. Band I. Urban & Schwarzenberg, München 1957.

2o2) WEISS,P.: Specifity in growth control.In Butler,E.G.ed. Biological specifity and growth. Prince Univ. Press, Princeton 1955.

2o3) WEISS,P. and KAVANAU,J.L.: A model of growth and growth control in mathematical terms. J.General Physiol. 41, 1-48 (1958)

2o4) WIMBER,D.E.: Methods for studying cell proliferation with emphasis on DNA-labels. In Lamerton,L.F. and Fry,R.J.M.ed.Cell proliferation. Blackwell, Oxford 1963.

2o5) WIMBER,D.E.: Effects of intracellular irradiation with tritium. In Augenstein,L.G.ed. Advances in radiation. Academic Press, New York 1964.

2o6) WOLBERG,W.H. and BROWN,R.R.: Autoradiographic studies of in vitro incorporation of uridine and thymidine by human tissues. Cancer Res. 22, 1113-1119(1962)

2o7) YOFFEY,J.M.: Discussion remark. In Stohlman F.jr.ed. Kinetics of cellular proliferation,p.48, Grune & Stratton, New York 1959.

2o8) YOFFEY,J.M., HANKS,G.A. and KELLY,L.: Some problems of lymphocyte producion. Ann.N.Y. Acad.Sci. 73 47-79 (1958)

Mein Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Begemann für die Anregung und Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.
Der speziellen Anleitung und unermüdlichen Unterstützung durch Herrn Dr. F. Trepel verdanke ich ihr Zustandekommen.
Der Leiter des Hämatologischen Labors, Herr Dr. J. Rastetter half mir mit seiner Erfahrung bei der Diskussion zytologischer Fragen.